

María Teresa Sobrevía Elfau

Estudio de la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico en población pediátrica de la ciudad de Zaragoza

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Sebastián Ariño, Antonio Francisco
Colás Sanz, Carlos

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LA MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN
EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA DE LA CIUDAD DE ZARAGOZA

Autor

María Teresa Sobrevía Elfau

Director/es

Sebastián Ariño, Antonio Francisco
Colás Sanz, Carlos

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2012



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**ESTUDIO DE LA MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN
EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA DE LA CIUDAD DE ZARAGOZA**

MARIA TERESA SOBREVIA ELFAU

TESIS DOCTORAL

**DIRECTORES:
DR. D. CARLOS COLÁS SANZ
DR. D. ANTONIO FRANCISCO SEBASTIÁN ARIÑO**

ZARAGOZA, 2012

DR. D. CARLOS COLÁS SANZ, JEFE DE SERVICIO DE ALERGOLOGÍA DEL
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESÁ DE ZARAGOZA,
HAGO CONSTAR:

Que D^a. María Teresa Sobrevia Elfau ha realizado bajo mi dirección el
trabajo de investigación titulado “**Estudio de la medición de la fracción
exhalada de óxido nítrico en población pediátrica de la ciudad de Zaragoza**”,
para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad, rigor
científico y metodológico adecuado para ser sometido a lectura y discusión
ante el Tribunal designado para el caso.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado
en Zaragoza, a 21 de Mayo de 2012.

Fdo.: Dr. D. Carlos Colás Sanz

DR. D. ANTONIO FRANCISCO SEBASTIÁN ARIÑO, PROFESOR ASOCIADO DE NEUMOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, HAGO CONSTAR:

Que D^a. María Teresa Sobrevia Elfau ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “**Estudio de la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico en población pediátrica de la ciudad de Zaragoza**”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodológico adecuado para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para el caso.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Zaragoza, a 21 de Mayo de 2012.

Fdo.: Dr. D. Antonio Francisco Sebastián Ariño

A mis padres

A mi hermano

A Javi

Desearía destacar que esta tesis no podría haber sido confeccionada sin la colaboración de distintas personas:

El Dr. Carlos Colás por el impulso inicial, sus consejos y su constante colaboración a lo largo del estudio.

El Dr. Antonio Sebastián por su trabajo y críticas que han permitido desarrollar completamente la memoria presentada.

La Dra. Nieves Segura por liderar el proyecto LAPIZ desde el inicio.

La Dra. Dolores Yécora por su experiencia clínica y su colaboración con los niños de la consulta de alergología.

La Dra. Ferrer, el Dr. Lezaun, el Dr. Cubero, el Dr. Sierra y la Dra. Goienetxe por su ayuda desinteresada en el trabajo de campo en las escuelas.

El personal de enfermería del Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

ÍNDICE

1. Introducción.....	página 10
1.1. Asma.....	página 11
1.1.1. Concepto.....	página 11
1.1.2. Prevalencia.....	página 11
1.1.3. Diagnóstico.....	página 13
1.1.4. Clasificación.....	página 17
1.2. Rinitis.....	página 20
1.2.1. Concepto.....	página 20
1.2.2. Diagnóstico.....	página 23
1.2.3. Clasificación.....	página 24
1.3. La inflamación en el asma.....	página 26
1.4. La medición de la fracción exhalada de óxido nítrico.....	página 31
1.5. Cuestionario: proyecto ISAAC.....	página 38
1.6. Aspectos éticos.....	página 46
2. Hipótesis.....	página 47
3. Objetivos.....	página 49
4. Material y métodos.....	página 51
4.1. Población a estudio.....	página 52
4.2. Cálculo del tamaño muestral.....	página 54
4.2.1. Fase escolar.....	página 54
4.2.2. Fase consulta.....	página 54
4.3. Planteamiento.....	página 55
4.4. Cronograma.....	página 56

4.4.1. Fase escolar.....	página 56
4.4.2. Fase consulta.....	página 57
4.5. Cuestionario.....	página 59
4.6. Medición de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO).....	página 61
4.7. Espirometría basal.....	página 63
4.8. Pruebas cutáneas.....	página 64
4.9. Consideraciones finales.....	página 64
4.10. Análisis estadístico.....	página 65
5. Resultados.....	página 67
5.1. Participación.....	página 68
5.2. Características generales de las muestras.....	página 68
5.2.1. Muestra escolar.....	página 68
5.2.2. Muestra consulta.....	página 69
5.3. Medición de la Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).....	página 70
5.3.1. Estudio descriptivo de los valores de FeNO.....	página 70
5.3.1.1. Fase escolar.....	página 70
5.3.1.2. Fase consulta.....	página 72
5.3.2. Cuestionario de sibilancias (Q1) y valores de FeNO.....	página 79
5.3.2.1. Fase escolar.....	página 79
5.3.2.2. Fase consulta.....	página 82
5.3.3. Cuestionario de rinitis (Q2) y valores de FeNO.....	página 86
5.3.3.1. Fase escolar.....	página 86
5.3.3.2. Fase consulta.....	página 88
5.3.4. Cuestionario de eccema (Q3) y valores de FeNO.....	página 93
5.3.4.1. Fase escolar.....	página 93
5.3.4.2. Fase consulta.....	página 94
5.3.5. Cuestionario ambiental (Q4) y valores de FeNO.....	página 95

5.3.5.1. Fase escolar.....	página 95
5.3.5.2. Fase consulta.....	página 96
5.3.6. Pruebas cutáneas y valores de FeNO.....	página 99
5.3.6.1 Fase escolar.....	página 99
5.3.6.2. Fase consulta.....	página 111
5.3.7. Espirometría y valores de FeNO.....	página 118
5.3.7.1 Fase escolar.....	página 118
5.3.7.2. Fase consulta.....	página 129
5.3.9 Regresión múltiple.....	página 134
5.3.10 Estimación del área bajo la curva ROC.....	página 138
6. Discusión.....	página 141
6.1. Consideraciones preliminares.....	página 142
6.2. Asma.....	página 144
6.3. Rinitis.....	página 147
6.4. Eczema.....	página 149
6.5. Medición de FeNO.....	página 150
7. Conclusiones.....	página 156
8. Anexos.....	página 158
9. Bibliografía.....	página 170

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASMA

1.1.1. CONCEPTO

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa; las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático, la Guía Española para el manejo del asma (GEMA) propone definirla como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente¹.

1.1.2. PREVALENCIA

Esta enfermedad es la manifestación más frecuente de alergia después de la rinitis. En los últimos años pocas entidades han supuesto un problema de salud pública equiparable al del asma bronquial, siendo por su morbilidad, la patología crónica más importante en la infancia, con una prevalencia que además ha aumentado en los países occidentales en las últimas décadas y cuyas exacerbaciones o crisis son un motivo de consulta, tanto ambulatoria como hospitalaria. Es destacable la constatación de diferencias importantes de prevalencia en el mundo, ya que podemos encontrar cifras del 2% en Tartu (Estonia), 4,1% en Mumbai (India), un 11,9% en Melbourne (Australia) y 32% en Dublín (Irlanda)^{2,3}.

En nuestro país, la prevalencia de síntomas asmáticos en niños se ha mantenido constante durante los últimos ocho años en los niños de 13-14 años, mientras que ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6-7 años (Tablas 1 y 2), siendo el problema de salud crónico más frecuente en la edad pediátrica según el estudio ISAAC en España⁴.

Tabla 1. Prevalencia de síntomas de asma: niños de 13-14 años en el estudio ISAAC en España⁴

	NIÑOS		NIÑAS		TOTAL	
	1993	2002	1993	2002	1993	2002
Prevalencia en el último año						
– Sibilancias	9,0	9,3	9,6	9,2	9,3	9,2
– Número de ataques de sibilancias					
1-3	5,9	1,8	0,7	6,4	2,1	0,8
4-12	6,6	1,7	0,7	6,4	1,9	0,8
> 12	6,2	1,8	0,7	6,4	2,0	0,8
– Trastorno del sueño por sibilancias						
< 1 noche/semana	2,4	0,8	2,9	0,8	2,5	0,7
> 1 noche/semana	3,0	0,8	2,5	0,7	2,9	0,8
– Sibilancias que limitan el habla	2,0	2,0	2,2	2,0	2,1	2,0
Prevalencia en algún momento de la vida						
– Sibilancias	18,5	17,7	17,5	18,0	18,0	17,8
– Diagnóstico de asma	11,7	13,8	9,0	11,8	10,4	12,8

Tabla 2. Prevalencia de síntomas de asma: niños de 6-7 años en el estudio ISAAC en España⁴

	NIÑOS		NIÑAS		TOTAL	
	1993	2002	1993	2002	1993	2002
Prevalencia en el último año						
– Sibilancias	7,0	10,7	5,3	8,2	6,2	9,4
– Número de ataques de sibilancias					
1-3	5,0	8,5	4,0	6,2	4,5	7,4
4-12	1,2	1,7	0,8	1,5	1,0	1,6
> 12	0,3	0,5	0,2	0,4	0,2	0,4
– Trastorno del sueño por sibilancias						
< 1 noche/semana	2,6	4,3	1,9	3,2	2,3	3,7
> 1 noche/semana	0,8	1,4	0,6	1,3	0,7	1,4
– Sibilancias que limitan el habla	1,2	1,9	0,8	1,4	1,0	1,6
Prevalencia en algún momento de la vida						
– Sibilancias	21,0	32,9	17,8	26,2	20,9	29,5
– Diagnóstico de asma	7,7	12,9	4,9	9,0	6,3	10,9

En adultos, la prevalencia en España es inferior que en los países anglosajones y centroeuropeos. En el Estudio Europeo de Salud Respiratoria se constataron diferentes cifras como un 4,7% en Albacete, 3,5% en Barcelona o 1,7% en Oviedo; un 52% de las personas asmáticas no habían sido

diagnosticadas y hasta un 26% de ellas no seguían ningún tratamiento a pesar de padecer síntomas frecuentes^{5,6}.

1.1.3. DIAGNÓSTICO

Como en toda enfermedad, el instrumento más importante para alcanzar un diagnóstico es realizar una correcta anamnesis. Los pacientes asmáticos presentan episodios recurrentes de:

- Sibilancias, tos, dificultad respiratoria de predominio espiratorio y opresión torácica.
- Tos que puede acompañarse de sibilancias, aunque en algunos casos puede ser la única manifestación clínica.
- Síntomas de predominio nocturno o de madrugada.
- Síntomas desencadenados por factores directos como infecciones virales, exposición alérgica, humo del tabaco, frío y humedad o contaminantes atmosféricos; y factores indirectos como el ejercicio físico, alérgenos y aditivos alimentarios, embarazo, tormentas e inversión térmica, fármacos, menstruación o reflujo gastroesofágico.
- Mejoría sintomática con el uso de inhaladores agonistas β_2 adrenérgicos.

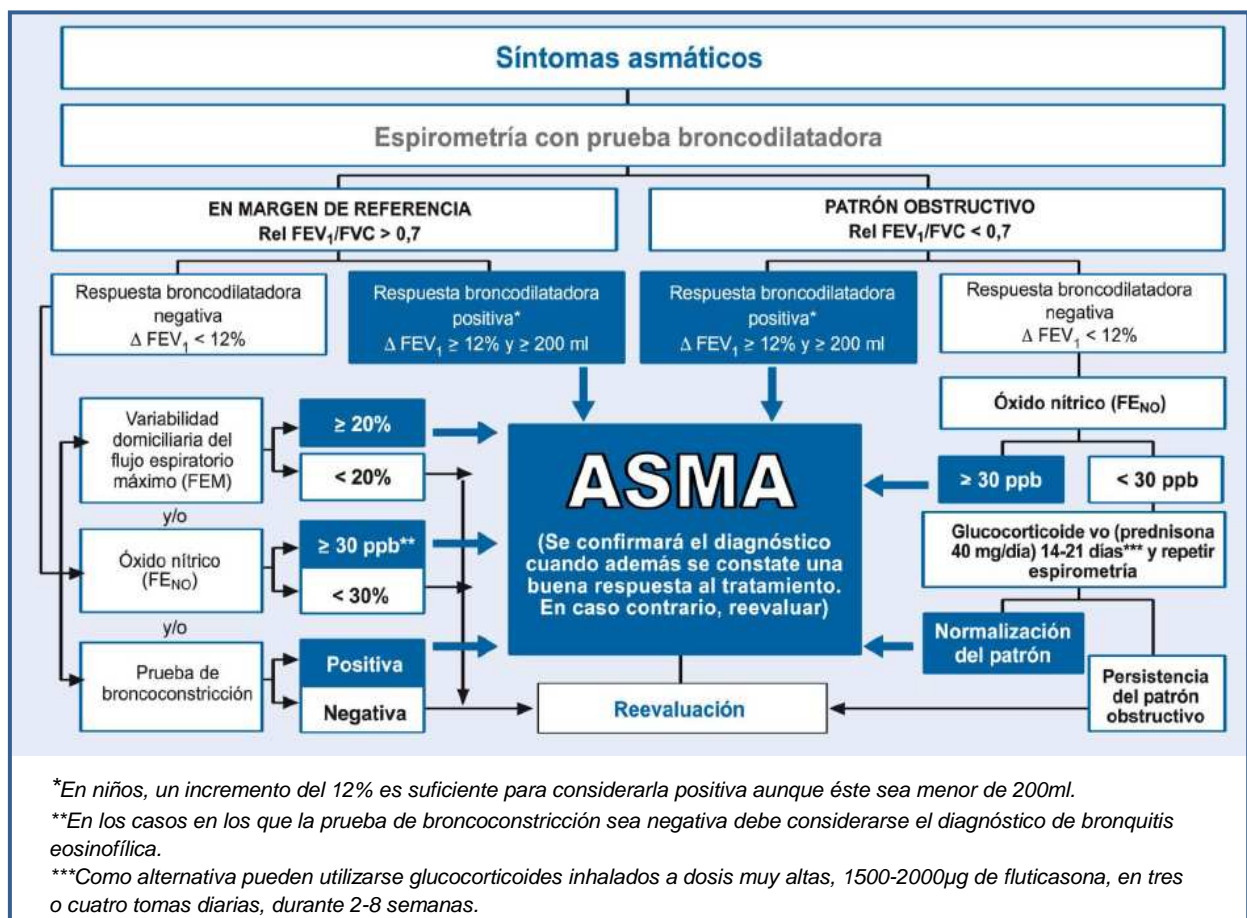
El asma es ante todo un cuadro clínico cuya expresión puede variar de unos pacientes a otros y en el tiempo en cada paciente, dependiendo del estado individual y también del ambiente que le rodea. En cada paciente se debe tener muy en cuenta la gravedad y frecuencia de las crisis, la necesidad de medicación intercrisis, los despertares nocturnos, el predominio horario y estacional, la influencia de factores desencadenantes y la afectación de la calidad de vida.

Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes que siempre debemos considerar^{7, 8}. La presencia de familiares de primer grado asmáticos incrementa el riesgo de esta enfermedad, así como la existencia de atopia nos hará sospechar que el asma pueda tener una etiología alérgica.

Tras una correcta anamnesis es esencial la exploración física, que en muchas ocasiones puede ser normal, siendo las sibilancias el signo más característico, si bien, no son específicas de asma e incluso pueden estar ausentes en las crisis más graves. Es importante también observar si existen signos asociados como eczema, valorar la mucosa nasal para ver si el paciente presenta hipertrofia de cornetes o poliposis nasal entre otros.

Ninguno de los síntomas y signos comentados anteriormente son específicos de asma, por eso la necesidad de incorporar en nuestro diagnóstico pruebas objetivas. En los adultos y niños mayores de 6 años, la espirometría con prueba broncodilatadora es la prueba diagnóstica de primera elección, tal y como recoge el algoritmo del proceso diagnóstico que propone la guía GEMA¹. Otra prueba importante es la medición de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que mide de forma no invasiva la inflamación de las vías aéreas. En el apartado 4 se realiza una exposición más detallada de estas pruebas diagnósticas.

Figura 1. Algoritmo de la guía GEMA para el diagnóstico de asma¹.



El diagnóstico funcional del asma en el niño colaborador (mayor de 6 años) es similar al del adulto, ya que la espirometría forzada con prueba broncodilatadora es la prueba más útil para el diagnóstico y seguimiento del asma. En niños preescolares también pueden ser útiles otras pruebas como la oscilometría forzada de impulsos, la medida de las resistencias por oclusión, el análisis de la curva flujo volumen a volumen corriente o la medida de resistencias por pletismografía, aunque suelen utilizarse en laboratorios especializados. En el lactante la técnica más utilizada es la compresión rápida toracoabdominal. Lo más útil es demostrar una respuesta broncodilatadora o broncoconstrictora mediante alguna de estas técnicas¹.

Aunque los síntomas de asma son similares en cualquier edad, existen en la infancia rasgos que la distinguen de la forma del adulto. Las diferencias son más relevantes en el lactante y el preescolar y afectan al diagnóstico, a la valoración de la gravedad, al grado de control, la evolución y el tratamiento. En el niño hay que hacer siempre un cuidadoso diagnóstico diferencial, excluyendo antes de diagnosticar asma, otras enfermedades que pueden expresarse en forma de sibilancias como fibrosis quística, reflujo gastroesofágico, bronquiolitis obliterante, anomalías congénitas, etc.... Estudios epidemiológicos en niños han demostrado que existen diferentes modelos evolutivos de obstrucción bronquial recurrente en forma de tos y sibilancias a lo largo de la infancia, también llamados “*fenotipos*”, esta clasificación es muy útil para establecer el tratamiento y pronóstico de la enfermedad⁹.

Tabla 3. Fenotipos o modelos evolutivos del niño con sibilancias¹

SIBILANCIAS PRECOCES TRANSITORIAS

Comienzan antes del primer año y ceden hacia los 3 años.

IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.

Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos hasta los 16 años.

Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años.

Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

SIBILANCIAS PERSISTENTES NO ATÓPICAS

Comienzan generalmente antes del primer año y persisten a los 6 años.

IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.

Afectan por igual a ambos sexos.

Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y 11 años.

Hiperreactividad bronquial que disminuye con la edad.

Suelen desaparecer en la adolescencia

SIBILANCIAS ATÓPICAS

El primer episodio aparece después del año y predominan en varones.

IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas, rasgos y antecedentes familiares atópicos.

Función pulmonar normal al nacimiento, con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.

Existe hiperrespuesta bronquial.

Suelen persistir en la adolescencia.

Existe un **Índice Predictivo de Asma (IPA)**; con una sensibilidad del 16% y una especificidad del 97%; valor predictivo positivo del 77% y valor predictivo negativo del 68%; para definir el riesgo de asma en la edad escolar (6-13 años) en lactantes con más de tres episodios de sibilancias al año durante los primeros tres años de vida que cumplen un criterio mayor o dos criterios menores:^{10,11, 12}

Criterios mayores

- Diagnóstico médico de eccema atópico.
- Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
- Sensibilización a algún aeroalergeno.

Criterios menores

- Diagnóstico médico de rinitis alérgica (a los 2-3 años).
- Eosinofilia en sangre periférica igual o mayor al 4%.
- Sibilantes no coincidiendo con resfriados.
- Sensibilización a huevo, leche o cacahuete.

1.1.4. CLASIFICACIÓN

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, aunque esta característica es muy difícil de valorar ya que está sujeta a diferentes variables como la toma de medicación. Hay que tener en cuenta que la gravedad del asma implica no solo la intensidad de la clínica, sino también la respuesta que el paciente presenta tras la administración de un tratamiento correcto. Tradicionalmente, en los adultos se ha dividido en cuatro categorías: Intermitente, Persistente Leve, Persistente Moderada y Persistente Grave¹.

Pero las clasificaciones tradicionales basadas en el asma del adulto son difíciles de aplicar en niños, sobretodo en los más pequeños. El asma del niño es fundamentalmente episódica, en ocasiones con crisis graves pero suele presentar pocos síntomas entre reagudizaciones. El nivel de gravedad va a depender de los síntomas, la necesidad de medicación de rescate y los valores en las pruebas funcionales respiratorias. Según la guía GEMA¹ se divide en cuatro categorías: Episódica Ocasional, Episódica Frecuente, Persistente Moderada y Persistente Grave, como podemos ver en la Tabla 4.

Tabla 4. Clasificación de la gravedad del asma en niños de la guía GEMA¹

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	– De pocas horas o días de duración < de uno cada 10-12/semanas – Máximo 4-5 crisis/año	– < de uno cada 5-6 semanas – Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	–	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	–	–	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	–	–	≤ 3 días por semana	> 3 días por semana
Función pulmonar – FEV ₁ – Variabilidad PEF	> 80% < 20%	< 80% < 20%	> 70% - < 80% > 20% - < 30%	< 70% > 30%

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Esta clasificación se realiza cuando el niño está sin tratamiento ya que una vez que se consiga el control del asma, la medicación que necesita para conseguirlo, nos indicará más que los síntomas el nivel de gravedad y de control de la enfermedad. Una diferencia muy importante que podemos observar entre la clasificación del niño y del adulto es que en el niño no existe el asma leve persistente, ya que presentar síntomas persistentes en un niño va en contra de que esta enfermedad sea leve.

El asma infantil es una enfermedad muy variable en el tiempo, incluso puede variar a lo largo del año, lo que dificulta mucho su clasificación. La mayoría de los niños pequeños sólo presentan síntomas durante las infecciones respiratorias y por lo tanto pueden presentar un asma moderada o grave durante el invierno y permanecer asintomáticos el resto del año. En cambio otros niños presentan síntomas únicamente en los meses en los que contactan con alérgenos concretos como ocurre con el polen.

Otra clasificación importante que nos propone la guía GINA¹³ se basa en el control de la enfermedad, es decir, las características de los síntomas diarios, limitación de las actividades cotidianas, síntomas nocturnos, necesidad de tratamiento de rescate y función pulmonar. Clasifica de este modo el asma en tres categorías: Asma Controlada, Asma Parcialmente Controlada y Asma No Controlada.

Tabla 5. Clasificación de la guía GINA del nivel de control de asma¹³

CARACTERÍSTICAS	CONTROLADA (todas las siguientes)	PARCIALMENTE CONTROLADA (alguna de las siguientes en alguna semana)	NO CONTROLADA
Síntomas diarios	Ninguna (dos o menos por semana)	Más de dos veces por semana	Tres o más características de la columna de asma parcialmente controlada en alguna semana
Limitación de las actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas nocturnos	Ninguna	Alguna	
Necesidad de tratamiento de rescate	Ninguna (dos o menos por semana)	Más de dos veces por semana	
Función pulmonar (PEF o FEV1)	Normal	<80% teórico o del mejor personal	

En el niño existen diversos cuestionarios que valoran el grado de control del asma, pero el único que está validado en español es el cuestionario CAN

(Control del Asma en Niños: tabla 6). Dispone de una versión para niños de 9 a 14 años y otra para padres (niños de 2 a 8 años), que evalúa nueve preguntas sobre la clínica en las últimas cuatro semanas y se puntúa entre 0, que sería un óptimo control y 36 que sería el peor control. Se considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor a 8¹⁴.

Tabla 6. Cuestionario del control del asma en niños (versión niños/adolescentes)¹⁴

1. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces has tosido durante el día sin estar resfriado/constipado? 4. Más de una vez al día. 3. Una vez al día. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca	5. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces te ha costado respirar (no por la nariz) durante la noche? 4. Más de una vez por noche. 3. Una vez por noche. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca
2. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces has tosido durante la noche sin estar resfriado/constipado? 4. Más de una vez por noche. 3. Una vez por noche. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca	7. Cuando haces ejercicio (juegas, corres...) o ríes a carcajadas, ¿tienes tos o pitos/silbidos? 4. Siempre. 3. Casi siempre. 2. A veces. 1. Casi nunca. 0. Nunca
3. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces has tenido pitidos o silbidos durante el día? 4. Más de una vez al día. 3. Una vez al día. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca	8. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces has ido a visitas de urgencias por el asma? 4. Más de 3 veces. 3. Tres veces. 2. Dos veces. 1. Una vez. 0. Ninguna.
4. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces has tenido pitidos o silbidos durante la noche? 4. Más de una vez por noche. 3. Una vez por noche. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca	9. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces te han ingresado en el hospital (asistencia médica en el hospital de más de 12 horas a causa de una crisis asmática) por el asma? 4. Más de 3 veces. 3. Tres veces. 2. Dos veces. 1. Una vez. 0. Ninguna.
5. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces te ha costado respirar (no por la nariz) durante el día? 4. Más de una vez al día. 3. Una vez al día. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o dos veces por semana. 0. Nunca	

1.2. RINITIS

1.2.1. CONCEPTO

La rinitis alérgica es la causa más frecuente de rinitis crónica en todos los grupos de edad. Es un problema global de salud que está en aumento, afectando en Europa Occidental entre el 17 y el 29% de la población aunque con frecuencia los pacientes no tienen diagnosticada la enfermedad¹⁵, siendo el proceso alérgico respiratorio más frecuente.

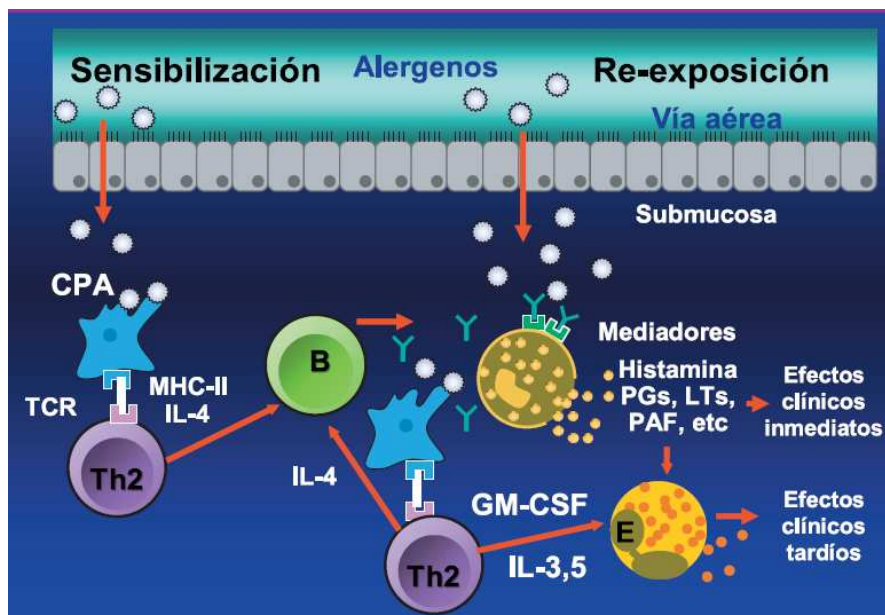
Según datos del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) la prevalencia actual de síntomas de rinitis alérgica en los niños españoles de 6-7 años varía mucho según el área geográfica, un 9,3% en Barcelona, un 19,5% en Asturias y un 21,8% en Madrid¹⁶.

Durante años, ha sido infravalorada al ser considerada tradicionalmente una enfermedad leve, pero conlleva importantes costes para el que la padece. La rinitis alérgica es una enfermedad que no sólo presenta síntomas locales, sino que altera la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Además de los trastornos del sueño y la actividad física, también altera la vida social, laboral y afecta al rendimiento escolar. En los niños puede originar una dificultad en la capacidad de aprendizaje, disminuyendo de forma importante su calidad de vida.

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por IgE y causada por la exposición a una gran variedad de alérgenos¹⁷. Entre las células involucradas en la inflamación de la rinitis alérgica destacan los linfocitos, los mastocitos y los eosinófilos. Los alérgenos durante la fase de sensibilización son procesados por las células presentadoras de antígenos (CPA) e inducen a los linfocitos T a producir una serie de citocinas que estimulan la síntesis de IgE específica, la cual se fija a los receptores específicos de los mastocitos (figura 2). Cuando el paciente se vuelve a poner en contacto con el alérgeno, se produce el puenteo antigénico de moléculas contiguas de IgE fijadas en la superficie de los mastocitos, la

degranulación de los mismos, y la liberación de mediadores responsables de las fases inmediata y tardía de la respuesta alérgica (figura 2)¹⁸.

Figura 2. Fases de sensibilización y re-exposición en la rinitis alérgica¹⁸.



Los mastocitos son las células más importantes en la patogenia de la rinitis alérgica ya que, además de ser las principales células efectoras, pueden contribuir a la cronicidad de la inflamación, inducen la síntesis de IgE y su participación parece ser también muy importante en la fase de sensibilización, ya que proporcionan la IL-4 necesaria para que los linfocitos se diferencien en CD4+Th2 y para que, en los linfocitos B, productores de inmunoglobulinas, se produzca el cambio al isotipo de IgE¹⁷.

Los eosinófilos infiltran la submucosa y el epitelio de los sujetos con rinitis alérgica. La presencia de eosinófilos en la secreción nasal y su relación con la actividad de la enfermedad es conocida desde antiguo. Estos eosinófilos se encuentran activados, liberando el contenido de sus gránulos que contienen proteínas citotóxicas. Estas células desempeñan también un papel importante en la respuesta tardía y en la inflamación crónica¹⁷.

Los mediadores de la inflamación son sintetizados por diferentes células y sus acciones sobre los vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y glándulas de la mucosa nasal van a dar lugar a las manifestaciones clínicas: estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción nasal.

Un mediador puede ocasionar todos los síntomas, como ocurre con la histamina. Y un síntoma puede estar provocado por diferentes mediadores y por distintos mecanismos, por ejemplo, la obstrucción nasal que es la consecuencia de la vasodilatación, la exudación de plasma y el edema. La vasodilatación puede producirse por la acción directa de los mediadores sobre los vasos sanguíneos a través de receptores específicos. O bien, estos mediadores pueden estimular la liberación de neuropéptidos por las fibras nerviosas sensitivas, que actuarán directamente sobre los vasos, o por un reflejo axónico estimularán el parasimpático o inhibirán el tono simpático¹⁷.

La estimulación de las terminaciones nerviosas sensitivas por la histamina, cininas, serotonina, etc...produce la sensación de prurito y provoca, por vía refleja, los estornudos. La estimulación directa o refleja de las células caliciformes, la estimulación de las glándulas seromucosas y la extravasación de proteínas plasmáticas debidas a la vasodilatación, son las responsables de la rinorrea que también caracteriza la rinitis alérgica. La vasodilatación es consecuencia de la acción de los mediadores inflamatorios y por vía refleja, la extravasación de proteínas plasmáticas que provoca edema y aumento de la secreción, produciendo la obstrucción nasal con mayor o menor severidad. La hiperreactividad nasal no específica, es una característica importante de la rinitis alérgica. Se define como respuesta nasal incrementada a estímulos habituales que provoca estornudos, congestión nasal y/o secreción¹⁷.

Múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos han demostrado la asociación entre rinitis y asma¹. De hecho, se ha establecido el concepto de una única enfermedad de la vía respiratoria^{19,20}. El asma y la rinitis no deben ser consideradas como dos entidades independientes, sino como manifestaciones clínicas que se localizan en diferentes órganos de un mismo proceso, la enfermedad alérgica. En los cuadros de rinitis es frecuente la aparición de sintomatología derivada de la afectación de las vías respiratorias inferiores como el asma. La frecuencia con la que aparecen estas manifestaciones varía dependiendo de la zona geográfica y del alérgeno responsable²¹.

1.2.2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de rinitis es clínico. Una correcta anamnesis y un buen diagnóstico diferencial nos encaminará a un diagnóstico correcto. La presencia de 2 o más síntomas nos sugieren la presencia de rinitis alérgica; rinorrea anterior acuosa, estornudos paroxísticos o en salvas, obstrucción nasal o prurito nasal. Con frecuencia se asocia prurito ocular, epífora, prurito en el conducto auditivo externo y prurito faríngeo¹⁹. En la mayoría de los casos la obstrucción nasal, la rinorrea y los estornudos son más intensos durante la mañana.

Tendremos siempre presente que en un mismo individuo pueden coexistir diferentes tipos de rinitis. En la rinoscopia anterior de un paciente con rinitis que está expuesto al alérgeno al que está sensibilizado, habitualmente nos encontraremos un edema bilateral localizado fundamentalmente en el cornete inferior, que suele estar inflamado y cubierto de secreciones acuosas. La coloración de la mucosa suele ser rosa pálido, apreciándose con frecuencia aumento de la vascularización. En algunas ocasiones el edema es tan intenso que hace imposible la exploración¹⁷.

Es fundamental una detallada anamnesis, incluyendo los antecedentes personales y familiares. Debe siempre investigarse la posible presencia de síntomas de vías respiratorias bajas. Es necesario así mismo recoger el periodo que el paciente presenta la clínica, la duración e intensidad de la misma, cómo ésta puede afectar al sueño o a las actividades sociales y/o laborales. Se debe intentar identificar a los factores desencadenantes o que producen exacerbación de la misma.

La endoscopia nasal permite una completa visualización de las fosas nasales aunque desgraciadamente, en muchos servicios de Alergología no se emplea de forma rutinaria para la exploración de los pacientes.

Se pueden realizar pruebas cutáneas y medición de IgE específica en suero para objetivar sensibilización IgE mediada a algún alérgeno. La exposición a dicho alérgeno puede desencadenar la clínica de rinitis. El diagnóstico definitivo se establecerá mediante la coordinación de los datos de la anamnesis, la exploración física y el resultado de las pruebas complementarias.

El estudio del exudado nasal no se utiliza de forma rutinaria para el diagnóstico de rinitis alérgica, aunque tiene un enorme interés en el diagnóstico de las rinitis eosinofílicas no alérgicas que presentan algunos adultos y no plantean un diagnóstico diferencial en la infancia que es la población que nos ocupa.

La realización de pruebas de provocación nasal específica puede realizarse cuando existe discrepancia entre la clínica y las pruebas complementarias en pacientes polisensibilizados y para la confirmación diagnóstica (siendo el “*gold standard*”) en los casos de alergia ocupacional. Estas pruebas de provocación nasal deberán realizarse mediante la utilización de pruebas objetivas como la rinomanometría anterior activa o la rinometría acústica²².

1.2.3. CLASIFICACIÓN

Han surgido a lo largo de los años distintas clasificaciones. La de mayor trascendencia fue publicada por la Academia de Alergia Europea en 1994²³ y modificada en el año 2000²⁴ y la redactada por autores americanos en 1998²⁵. La última clasificación realizada en 2001 ha sido bajo la iniciativa de la OMS y con la participación de distintas sociedades científicas (Alergología, Otorrinolaringología y Neumología), incluida en una guía denominada “La guía ARIA” (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)¹⁹.

El documento ARIA divide la rinitis en intermitente y persistente, dependiendo de la duración y frecuencia de los síntomas (número de días por semana y número de semanas consecutivas al año durante las cuales el paciente tiene síntomas). A su vez la rinitis se clasifica en leve y moderada-grave en función de la intensidad de los síntomas y su repercusión sobre la calidad de vida.

Figura 3. Clasificación de la rinitis según guía ARIA¹⁹.



1.3. LA INFLAMACIÓN EN EL ASMA

En la actualidad, se acepta que la inflamación bronquial crónica, presente incluso en el asma leve, es la alteración fundamental en el asma²⁶ y esta inflamación se encuentra en todo el tracto respiratorio. En particular, la inflamación alveolar parece ser una afectación muy importante en el asma grave^{27,28}. Desde hace años se sabe que los pacientes que mueren por ataques agudos de asma tienen unas vías aéreas notablemente inflamadas. El lumen de la vía aérea está ocluido por un moco viscoso compuesto por un exudado rico en proteínas plasmáticas, procedentes de los vasos sanguíneos de la vía aérea, y glucoproteínas secretadas por las células epiteliales. La pared de la vía aérea está edematosa y con un infiltrado de células inflamatorias, principalmente eosinófilos y linfocitos. El epitelio se encuentra dañado y existen acúmulos de células epiteliales en el lumen bronquial²⁹. La inflamación se caracteriza por los cuatro signos cardinales: calor, rubor (debido a la vasodilatación), tumor (por la exudación plasmática y el edema) y dolor (debido a la sensibilización y estimulación de los nervios sensoriales). Hoy en día también se admite que la inflamación se caracteriza por un infiltrado de células cuya composición dependerá del tipo de proceso inflamatorio. La inflamación es una importante respuesta defensiva del organismo frente al ataque de microorganismos y toxinas externas. La inflamación en el asma alérgica está dirigida por la respuesta IgE frente a alérgenos específicos. Esta respuesta inflamatoria alérgica se caracteriza por un infiltrado de eosinófilos y se asemeja al proceso inflamatorio que se organiza como respuesta a la infestación por parásitos. La respuesta inflamatoria no sólo proporciona un mecanismo de defensa agudo frente a la agresión, sino que también participa en el proceso de reparación-curación tras el daño tisular causado por las infecciones o toxinas. En el asma, el proceso inflamatorio está activado de una manera inadecuada y tiene un efecto más perjudicial que beneficioso²⁹. Las características clínicas del asma son en gran parte efectos secundarios de la inflamación persistente de las vías aéreas que involucra a muchas células, como mastocitos, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos,

linfocitos T y B, basófilos y plaquetas. Algunas, como los mastocitos, están presentes en la fase aguda y subaguda del asma, mientras que otras como los eosinófilos y los macrófagos actúan en la fase crónica. Se puede hablar entonces de una inflamación mastocitaria y otra eosinofílica³⁰.

MASTOCITOS: son células mononucleares CD34+ que expresan en su superficie el receptor FcεRI de alta afinidad para IgE. Se han identificado dos subpoblaciones de mastocitos: triptasa positivos y triptasa-quimasa positivos. Cuando un alérgeno se une a la IgE fijada en la superficie del mastocito, produce la liberación de mediadores de sus gránulos (histamina, triptasa, quimasa, eicosanoides y radicales libres). Estas sustancias son responsables de la fase inmediata de la reacción alérgica produciendo contracción del músculo liso, hipersecreción mucosa y vasodilatación. Tras este estímulo comienza la síntesis de otros mediadores derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y tromboxanos) que actúan como factores quimiotácticos de eosinófilos, linfocitos B y T, neutrófilos y basófilos, células que contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado también infiltración del músculo liso por mastocitos y es capaz de secretar TNF-α, IL4, neurotrofinas, quimiocinas y factores de crecimiento contribuyendo a la remodelación bronquial²⁹.

EOSINÓFILOS: se produce un aumento de estas células en la vía respiratoria de los pacientes asmáticos. Los eosinófilos poseen gránulos en su citoplasma que contienen sustancias proinflamatorias, como la proteína mayor básica, proteína catiónica, neurotoxina derivada del eosinófilo, leucotrienos, y peroxidasa, que induce la formación de radicales libres. Todas estas sustancias son capaces de contraer el músculo liso y degranular basófilos y mastocitos²⁹. La accesibilidad de la sangre periférica ha permitido desarrollar estudios diversos sobre la inflamación en el asma, fundamentalmente con eosinófilos. La severidad del asma se correlaciona mejor con la subpoblación de eosinófilos hipodensos (eosinófilos de baja densidad que tienen aumentada su actividad citotóxica) que con la eosinofilia en sangre total^{31, 32}.

MACRÓFAGOS: pueden acceder a la vía aérea y ser activados por los alérgenos vía receptor FcεRII de baja afinidad para la IgE. Producen gran variedad de citocinas, con capacidad para orquestar la respuesta inflamatoria.

En los macrófagos alveolares de los asmáticos hay déficit de IL-10, citocina antiinflamatoria de gran relevancia²⁹.

CÉLULAS DENDRÍTICAS: su función principal es inducir la respuesta inmune de los linfocitos T. Se localizan en el epitelio de la vía aérea, donde actúan como células presentadoras de antígeno²⁹.

NEUTRÓFILOS: abundan tanto en la vía aérea como en las muestras de esputo de asmáticos graves²⁹.

LINFOCITOS T: tienen un papel primordial en la coordinación de la respuesta inflamatoria del asma mediante la liberación de citocinas que determinan el reclutamiento, la activación y supervivencia de eosinófilos y el mantenimiento de los mastocitos en la vía aérea²⁹.

LINFOCITOS B: segregan IgE así como cantidad de sustancias que regulan la secreción de la IgE²⁹.

BASÓFILOS: al igual que los mastocitos expresan el receptor FcεRI, sintetizan muchos de los mediadores de los mastocitos y se activan frente a los mismos estímulos²⁹.

PLAQUETAS: en biopsias pulmonares de asmáticos se ha encontrado cierto grado de infiltración plaquetaria y numerosos signos de activación de estas células. Además algunas quimiocinas son capaces de activar y agregar plaquetas²⁹.

La inflamación alérgica en el asma también tiene diversos efectos en los vasos sanguíneos del tracto respiratorio. La vasodilatación es típica de la inflamación, produciendo un aumento de la permeabilidad vascular en el asma y muchos de los mediadores producen también este efecto³³. Este aumento de permeabilidad vascular produce aumento de las secreciones bronquiales, alteración del aclaramiento mucociliar, formación de nuevos mediadores y edema de la mucosa, que puede contribuir al estrechamiento de la vía aérea y a la hiperreactividad bronquial²⁹.

El uso del fibrobroncoscopio, el lavado broncoalveolar y la biopsia han supuesto una revolución en la comprensión del asma en el adulto; sin embargo, los estudios en niños están inevitablemente retrasados. Estudios biópsicos en sujetos con asma leve³⁴, moderada y ante exposición alérgica o viral^{35, 36} han

contribuido a un mejor conocimiento del papel de la inflamación en el asma. En todos los grados de asma existen cambios inflamatorios en la vía aérea; es por ello que la supresión de la inflamación es el objetivo principal de todos los tratamientos modernos de asma.

Los métodos capaces de valorar el estado inflamatorio de los pacientes serían muy útiles para el diagnóstico y tratamiento del asma. Desde el punto de vista anatomopatológico, el hallazgo principal lo constituye la presencia de tapones de moco y el aumento de los eosinófilos en la vía aérea. Además existe una lesión epitelial intensa con descamación e hipertrofia de células caliciformes, edema y aparición de miofibroblastos en la mucosa y un engrosamiento de la capa de músculo liso³⁷. En estadios más avanzados existen signos de cicatrización con un engrosamiento de la membrana basal y signos de fibrosis. También existe un infiltrado celular, fundamentalmente de eosinófilos y linfocitos T, la mayoría de los cuales muestran signos de activación evidenciada por la expresión de los marcadores de superficie³⁸.

En estudios en los que se ha buscado contrastar la intensidad de la respuesta celular con otros marcadores de gravedad, como el grado de eosinofilia y de linfocitos T o la respuesta broncoconstrictora a la histamina, se ha objetivado que todos estos marcadores se relacionan estrechamente con la gravedad de la enfermedad^{39, 40}. Las biopsias de los sujetos con asma extrínseca tienen características histológicas similares a aquéllos que presentan asma intrínseca⁴¹, asma ocupacional secundaria a elementos químicos de bajo peso molecular^{42, 43} y asma inducido por irritantes⁴⁴. Todo ello sugiere que la inflamación representa en el asma una respuesta final común a un número amplio de agentes inductores.

Se ha observado un incremento de los eosinófilos en la sangre periférica y en el esputo (reflejado en un aumento de los mediadores activos de eosinófilos) y de los linfocitos T en sangre periférica en los cuadros de reagudización asmática^{45, 46}.

Desde un punto de vista diagnóstico, el componente inflamatorio del asma puede evidenciarse mediante los siguientes estudios:

- Biopsia pulmonar.
- Lavado bronco-alveolar (LBA).
- Marcadores biológicos de la inflamación.
- Marcadores fisiológicos de la inflamación.

El desarrollo de técnicas como el lavado broncoalveolar y la biopsia bronquial en pacientes con asma ha aportado gran información acerca del proceso inflamatorio en las vías aéreas. No solamente ha ayudado a determinar las poblaciones celulares implicadas, sino también aquellos mediadores de la inflamación y citocinas presentes en el proceso.

Estas técnicas, aunque nos aportan una importante información para la realización de estudios, no son aplicables en estudios epidemiológicos por razones materiales y económicas y por supuesto por motivos éticos. Esto ha hecho que se busquen métodos no invasivos que permitan diagnosticar y monitorizar el asma como la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico.

1.4. MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO

Durante los últimos años se han realizado importantes esfuerzos para identificar marcadores de inflamación bronquial mediante métodos no invasivos⁴⁷. En este sentido, la determinación de estos marcadores en aire exhalado o en el condensado del aire exhalado ha resultado muy atractiva. El aire exhalado contiene mediadores volátiles como el óxido nítrico (NO), monóxido de carbono, etano y pentano^{48,49,50,51,52} y sustancias no volátiles como el peróxido de hidrógeno^{53, 54}.

La aplicación de métodos no invasivos, como el estudio de marcadores en aire exhalado, ha aumentado el conocimiento de los mecanismos del estrés oxidativo y del papel de los antioxidantes en el asma. Los estímulos alérgicos inducen la generación de citocinas (IL5) y la activación eosinofílica y otros como las endotoxinas, las infecciones y los productos de la contaminación ambiental inducen citocinas (IL8) y activación neutrofílica. A partir de cualquiera de estas vías, lo que sucede es que se generan productos reactivos de oxígeno, de manera que la célula asmática libera altas concentraciones de aniones superóxido (O_2^-), radicales hidroxilo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso y peróxido de hidrógeno, que a su vez pueden generar una gran cantidad de radicales libres en la vía aérea. Existe también un exceso de productos reactivos de nitrógeno que conducen a la formación de NO. Este NO reacciona con O_2^- para formar el anión peroxinitrito ($ONOO^-$), que genera los efectos nocivos de la peroxidación lipídica:

- Daño de las células epiteliales.
- Contracción del músculo liso.
- Aumento de la reactividad bronquial.
- Aumento de la producción de moco.
- Activación de las células epiteliales.
- Incremento de la permeabilidad vascular.

Entre los marcadores de inflamación estudiados, la determinación de óxido nítrico exhalado ha recibido mayor atención que cualquiera de los otros mediadores enumerados anteriormente.

El óxido nítrico es un gas lipofílico y de vida media muy corta, que está relacionado con la regulación vascular y del tono del músculo bronquial, con la inflamación y la neurotransmisión. Interviene en el proceso inflamatorio de diferentes enfermedades respiratorias, además de participar como inmunomodulador, inhibidor plaquetario y potente vasodilatador⁵⁵.

La síntesis de óxido nítrico (Figura 4) se realiza mediante la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) que convierte la L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico⁵⁶. Existen al menos tres isoformas de ONS. Las dos primeras (neuronal o tipo I y endotelial o tipo III), denominadas isoformas constitutivas (ONSc), se localizan en el epitelio de la vía respiratoria y producen cantidades fisiológicas de óxido nítrico. La tercera isoforma es la isoforma inducible o independiente del calcio (ONSi o tipo II), se expresa *in vivo* en células epiteliales bronquiales y macrófagos durante ciertos procesos inflamatorios, e *in vitro* tras estimulación con citocinas, endotoxinas y exotoxinas. Esta isoforma, además, participa en las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, produciendo grandes cantidades de óxido nítrico y es bloqueada por los glucocorticoides orales e inhalados^{57, 58}, aspecto que no sucede con las isoformas constitutivas⁵⁹.

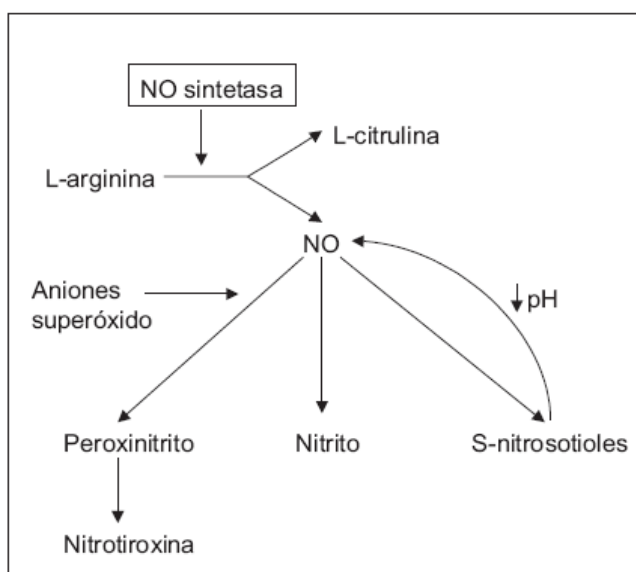


Figura 4. Síntesis de óxido nítrico en la vía aérea⁶⁰

El óxido nítrico puede generarse también a través de mecanismos independientes de la ONS. En una importante proporción, el óxido nítrico se libera a partir de los s-nitrosotioles y también a partir de la protonación del nitrito para formar nitroso, que libera NO a pH ácido. Se ha demostrado que esta vía de generación de NO pH-dependiente es importante durante los episodios agudos de asma, en los que ocurre un descenso del pH en las vías aéreas⁶¹.

La concentración de óxido nítrico exhalado depende de varios factores:

- Capacidad celular de generación
- Grado de difusión desde la pared a la luz bronquial
- Flujo de aire bronquial
- Ventilación alveolar

La producción de NO en las vías aéreas y los efectos de los diferentes factores que pueden influir sobre su determinación en el aire exhalado, puede explicarse utilizando un modelo bicompartimental⁶² (Figura 5). El primer compartimento es el alveolar y el segundo el bronquial. Durante la espiración, el aire del alveolo es transportado a través de las vías aéreas y es enriquecido por el NO que difunde desde la pared de las mismas. De acuerdo con la ley de Fick, la liberación de NO hacia la luz bronquial es proporcional a la diferencia de concentraciones entre la pared bronquial y la luz. Por tanto, en cada punto de la luz bronquial existen dos factores que determinan la concentración de NO en el aire en tránsito. El primero es el flujo de aire desde la parte distal de la luz bronquial hasta el punto en cuestión. El segundo factor es la capacidad de difusión del NO desde la pared bronquial hacia la luz. De acuerdo con esto, la concentración al final del tubo bronquial, es decir, el nivel de óxido nítrico exhalado, es el resultado acumulativo del transporte longitudinal más la difusión lateral de NO a lo largo del tubo bronquial completo. El valor inicial para este proceso viene determinado por la concentración de NO en el aire alveolar. La difusión de NO hacia la luz bronquial viene determinada por la concentración de NO en la pared bronquial (C_w). Esta concentración es el resultado de un equilibrio entre su producción y su eliminación, que incluye la pérdida por difusión hacia la luz bronquial. Además, el flujo espiratorio es un factor que

tiene una influencia decisiva sobre la concentración de NO en el aire exhalado (al final del tubo). A flujos altos, el tiempo para que el NO difunda hacia la columna de aire disminuye. Finalmente, la capacidad de difusión de NO (D_{NO}) debe disminuir cuando la pared bronquial este engrosada y debe aumentar cuando la superficie de difusión se incremente. Parece razonable esperar que la superficie de difusión disminuya durante la broncoconstricción, lo que estaría en concordancia con las reducciones de la concentración de NO exhalado que se han observado tras la broncoconstricción con histamina o con agonistas indirectos^{63, 64}. Por otra parte, la superficie del área implicada en la producción de NO pudiera estar incrementada en los pacientes con asma, comparado con los individuos sanos, como consecuencia de que el proceso inflamatorio (generador de NO) se extiende hasta las vías aéreas más pequeñas.

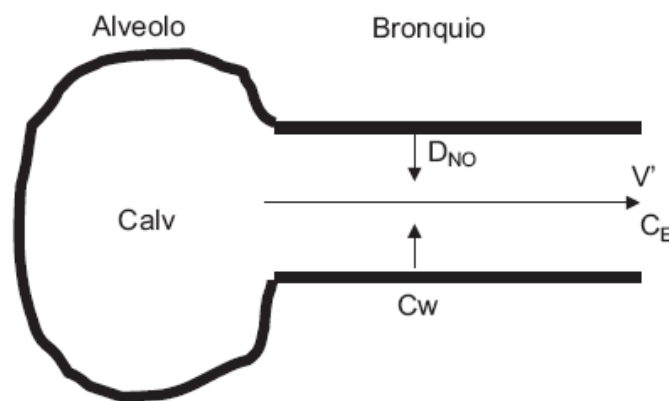


Figura 5. Modelo bicompartimental (Jörres RA⁶².)

$Calv$ = Concentración alveolar de óxido nítrico
 V' = Flujo
 Cw = Concentración de óxido nítrico en la pared de las vías aéreas
 CE = Concentración de óxido nítrico en aire exhalado
 DNO = Capacidad de difusión de óxido nítrico

Se ha observado que los pacientes asmáticos presentan un incremento de la concentración del óxido nítrico exhalado⁶⁵, esto se debe a una expresión incrementada de la ONSi en las células epiteliales bronquiales de estos individuos. Todos estos hallazgos sugieren que el óxido nítrico exhalado puede reflejar el estado inflamatorio de la vía respiratoria y proporciona un medio no invasivo para monitorizar la respuesta al tratamiento antiinflamatorio.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es la necesidad de evitar que el aire procedente de las vías aéreas bajas se contamine por aire de vías aéreas superiores. Las concentraciones de óxido nítrico en el aire exhalado nasal son mucho más altas que las encontradas en el aire exhalado oral^{66, 67, 68}. Por tanto, es importante evitar que el aire procedente de cada uno de estos compartimentos se mezcle y esto se consigue exhalando frente a una resistencia en la boca. De esta manera, se consigue una presión en la boca entre 5 y 20 cm de H₂O, que condiciona una elevación del velo del paladar, con lo que se cierra la comunicación con la nasofaringe. Así pues, se consigue eliminar la contaminación del aire exhalado con NO nasal⁶⁹, de forma que las concentraciones detectadas reflejan con bastante exactitud las concentraciones de NO en el aire que procede de las vías aéreas inferiores^{70, 71, 72}. Habitualmente se emplean incentivos visuales mientras se realiza la espiración para ayudar a mantener el flujo en un nivel constante. Para facilitar el uso del FeNO como prueba complementaria, las técnicas de medición han sido estandarizadas⁷³ y el medidor de FeNO NIOX® ha obtenido la aprobación de U.S. Food and Drug Administration para su utilización en el control de pacientes con asma⁷⁴.

La medición de la fracción de óxido nítrico exhalado no se ha estudiado sólo el asma sino que hay estudios en otras enfermedades, como nos resume la revisión del Dr. Prieto⁶⁰. Se ha observado una reducción de los valores de FeNO en la tos crónica sin hiperreactividad bronquial, en fibrosis quística, esclerosis sistémica con hipertensión pulmonar, discinesia ciliar primaria, hipertensión arterial pulmonar primaria y en el distrés respiratorio del adulto. Por el contrario, se ha observado un incremento en los valores de FeNO en pacientes con asma, rinitis alérgica, infecciones respiratorias víricas, bronquiectasias, tos crónica con hiperreactividad bronquial, bronquiolitis obliterante, esclerosis sistémica sin enfermedad pulmonar intersticial, tuberculosis pulmonar y cáncer pulmonar⁶⁰.

Factores que pueden influir en el óxido nítrico exhalado

La edad no parece tener influencia en los valores del óxido nítrico en adultos ni en edades pediátricas entre 6 y 17 años, no obstante Franklin y cols.⁷⁵, en un estudio realizado en niños entre 7 y 13 años encuentra valores más elevados al aumentar la edad. Tampoco tienen influencia el peso, el índice corporal, la talla, el sexo, el ciclo menstrual y el embarazo^{76, 77, 78}.

Se ha especulado, aunque en algunos estudios no se ha demostrado, con la posibilidad de que alimentos ricos en nitratos/nitritos como la lechuga o la espinaca pudieran aumentar los valores de óxido nítrico exhalado^{77, 79}.

La ingesta de agua y alcohol puede reducir de forma transitoria los valores, afectando el alcohol sólo en pacientes asmáticos y no en población normal.

El ritmo circadiano no parece influir, aunque se aconseja la realización de las mediciones seriadas a la misma hora del día⁸⁰.

Se ha constatado el descenso del NO exhalado en asmáticos y sujetos normales al minuto de la realización de una maniobra de espirometría forzada⁸¹. El grado de obstrucción bronquial también podría disminuir los resultados obtenidos, y otros estudios han verificado un aumento tras la broncodilatación en pacientes asmáticos⁸⁰.

El hábito tabáquico reduce los valores de óxido nítrico exhalado, mientras que fumar antes de la medición los aumenta^{82, 83}. Se ha demostrado un descenso del óxido nítrico tras el ejercicio⁸⁴, por lo que no se recomienda la realización de ejercicios bruscos antes de la medición. Por eso cuando estén previstas otras exploraciones funcionales respiratorias, se aconseja que la medición de óxido nítrico se determine previamente.

La atopía es un factor determinante en el aumento de los valores del óxido nítrico exhalado. Se han encontrado valores más elevados⁷⁵ en población sana, dependiendo de si las pruebas cutáneas eran positivas o negativas, con una elevada significación estadística ($p < 0,0001$). En pacientes atópicos, aun asintomáticos, se han encontrado valores superiores a los controles sanos⁸⁵, y también valores más elevados en asmáticos y riniticos atópicos que en no atópicos⁸⁶. Diversos estudios demuestran también que en los pacientes con asma alérgica, la exposición a los alérgenos se asociaba con un aumento de la concentración de FeNO^{87, 88}. No obstante, de estos estudios se extrae que más

que un índice de la existencia de asma, el aumento de la concentración de FeNO es la consecuencia de la presencia de alergia.

Procesos infecciosos de las vías respiratorias aumentan los niveles de óxido nítrico exhalado, tanto en sujetos normales como en asmáticos, por lo que se recomienda no realizar la medición en el caso de una infección respiratoria presente o reciente⁸⁹.

La evidencia de que el óxido nítrico exhalado puede ser un marcador de inflamación en sujetos asmáticos, y que a través de su medición se pueda monitorizar el tratamiento antiinflamatorio, ha hecho que se estudie la relación entre diferentes fármacos y los valores de óxido nítrico. Como hemos comentado anteriormente, el tratamiento con corticoides orales o inhalados reduce los valores de FeNO de una forma dosis-dependiente en pacientes asmáticos, mientras no lo modifica en sujetos normales. Esta reducción podría estar mediada por la inhibición directa de la ONSi, la inhibición de citocinas inflamatorias, o bien la inhibición del reclutamiento de células inflamatorias que expresan ONSi^{90, 91}.

Los antileucotrienos también disminuyen el óxido nítrico⁹² pero en menor medida que los corticoides. Los β_2 agonistas no parecen tener efecto directo, salvo el efecto indirecto que puedan tener al mejorar el grado de obstrucción bronquial^{93, 94}. También hay estudios realizados con omalizumab, anticuerpo monoclonal anti-inmunoglobulina E en niños, en los que se ha observado una disminución de óxido nítrico⁹⁵ y también en adultos, con disminución de la inflamación eosinofílica en esputo inducido y en biopsias bronquiales⁹⁶.

1.5. CUESTIONARIO: PROYECTO ISAAC

Para poder llegar a un diagnóstico clínico es necesario realizar una buena historia clínica y unas pruebas complementarias. Realizar una correcta historia clínica es complicado en los estudios epidemiológicos, por eso es esencial utilizar herramientas validadas como el cuestionario que hemos usado en nuestro proyecto donde hay preguntas encaminadas a constatar los signos y síntomas de asma, las características de las crisis, la valoración de la gravedad de los episodios así como de los períodos de intercrisis y de los factores agravantes o precipitantes. No debemos tampoco obviar la encuesta ambiental y pediátrica general, insistiendo en los antecedentes familiares y personales.

Hemos empleado el cuestionario del estudio ISAAC validado a nivel mundial para obtener datos clínicos de los niños⁹⁷. La población estudiada tiene entre 10 y 13 años de edad. Los niños de la muestra escolar han cumplimentado en las aulas el cuestionario siempre en presencia de un médico para resolver cualquier duda que se les pudiera plantear. Los datos recogidos en estos cuestionarios forman parte del estudio LAPIZ, que evalúa la prevalencia de rinitis y asma en escolares de la ciudad de Zaragoza, ya publicado en la tesis doctoral de la Dra. Segura⁹⁸. Los niños de la muestra consulta han rellenado el cuestionario con sus padres y un médico ha resuelto posteriormente, todas las dudas que les pudieran surgir. Las cifras que reflejan los diferentes estudios epidemiológicos son, en ocasiones, difícilmente comparables debido a la falta de una metodología común. Por este motivo en la década de los 90, como confluencia de varios proyectos multinacionales de Nueva Zelanda (Auckland, Wellington), Inglaterra (London) y Alemania (Bochum), se diseñó el estudio ISAAC⁹⁹.

El Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) es un proyecto mundial de investigación sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a asma y enfermedades alérgicas en la infancia. Actualmente es la mayor fuente de información epidemiológica sobre dichas enfermedades en la

infancia. En la fase 1, la implicación de un elevado número de centros distribuidos por los cinco continentes investigó a 721.601 niños. Esto ha llevado a que el estudio ISAAC sea el principal proyecto epidemiológico que existe en la actualidad sobre enfermedades alérgicas en niños y la principal fuente de información mundial sobre prevalencia del asma en la infancia¹⁰⁰.

La aparición del estudio ISAAC tuvo por objeto conocer mejor los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas, las cuáles habían experimentado un rápido incremento en su prevalencia. Y lo hacía combatiendo aquellos aspectos que había hecho que los estudios precedentes no fueran todo lo útiles que se esperaba, a causa por un lado, de los defectos de estandarización de los diferentes protocolos y por otro, por los grupos de población comparados. Las preguntas del cuestionario se diseñaron en un principio como un grupo mínimo de preguntas para su inclusión en los cuestionarios de autocumplimentación o en entrevistas en estudios de población sobre enfermedades respiratorias en niños. Las preguntas están organizadas en tres secciones que incluyen asma, rinitis y eczema. Las preguntas relativas al asma y a los síntomas asmáticos se evaluaron previamente en un primer estudio piloto en 8.000 niños de entre 13 y 14 años en cuatro centros adscritos al estudio ISAAC durante el año 1991¹⁰¹. Las preguntas acerca de la rinitis procedían en su mayoría del estudio que realizaron Sibbald y colaboradores en el sudoeste de Londres^{102, 103}. Por último las preguntas sobre el eczema fueron también objeto de un estudio de validación por un dermatólogo. A estas tres secciones de preguntas cada centro podía añadir las cuestiones que considerara oportunas.

Diseñaron una vídeo-encuesta que compararon con un cuestionario escrito, basándose en el cuestionario de síntomas bronquiales IUATLD (Internacional Union Against Tuberculosis and Lung Disease)¹⁰⁴ y con la medida de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina. Los resultados de la validación de la vídeo-encuesta se publicaron en 1992¹⁰⁵, dando lugar a la puesta en marcha del proyecto ISAAC.

El vídeo-cuestionario representaba en cuatro minutos 5 escenas:

- Crisis de sibilancias en reposo.
- Crisis de tos, sibilancias y disnea con el esfuerzo.
- Crisis de tos nocturna que despiertan al paciente.

- Crisis de disnea por la noche con despertar.
- Crisis de tos con sibilancias y disnea en reposo.

Se validó en relación a las contestaciones del cuestionario escrito tomando como referencia los test de provocación bronquial no específicos^{106, 107}. En líneas generales el cuestionario ISAAC y el IUATLD son igualmente efectivos para predecir la HRB en este grupo de adolescentes: la repetitividad, la validez del contenido, del constructo, la validez concurrente y la predictiva se consideran adecuadas para los objetivos ISAAC^{108, 109, 110}.

Nuestro país ha participado en dicho estudio, pero Aragón nunca lo ha hecho en ninguna de sus fases. En España se han obtenido valores medios-bajos en comparación con otros países, existiendo por otro lado diferencias significativas entre las distintas ciudades del estudio. Si comparamos los datos evolutivos del estudio ISAAC para España entre 1994 y el 2002 vemos que apenas ha existido variación entre el grupo de edad de 13-14 años; por el contrario sí ha habido un claro aumento en el grupo de 6-7 años^{111, 112}. Por todo ello decidimos llevarlo a cabo en Zaragoza en niños de 10-13 años. La primera parte de los resultados, donde se exponen los datos descriptivos, epidemiología y factores de riesgo a tener en cuenta para el desarrollo de atopia, ya ha sido presentada en forma de tesis doctoral por parte de la Dra. Segura⁹⁸.

El estudio ISAAC presenta tres fases:

La fase 1. El objetivo que se estableció para esta fase era, con la ayuda de un cuestionario simple (eventualmente también con un vídeo-cuestionario), determinar la prevalencia del asma, la rinitis y el eczema en dos tramos de edad: 13-14 años (obligatorio para todos los centros) y 6-7 años (opcional). El grupo de edad de 13-14 años autocumplimentaba el cuestionario. En el grupo de edad de 6-7 años eran los padres del niño los que rellenaban las respuestas. Se inició en 1992 y, con fecha límite en el año 1995, recibió la colaboración de 120 centros pertenecientes a 50 países. La fase 1 se finalizó en 1998.

La fase 1 incluía exclusivamente la contestación a las preguntas del cuestionario validado. La elección del grupo de edad de 13 a 14 años se derivaba de la preocupación motivada por la mortalidad por asma,

especialmente en Oceanía. El grupo de edad de 6 a 7 años se correspondía con el inicio de la escolarización.

Fase 1 del ISAAC en España. En España se adhirieron al estudio 10 ciudades (Almería, Barcelona, Bilbao, Cádiz, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, Valencia y Valladolid). En todas las ciudades se recogieron datos del grupo de mayores, pero sólo 6 centros recogieron datos de los pequeños.

Los resultados sugieren dos prevalencias distintas, una para la costa y otra para la meseta. La prevalencia en las ciudades costeras era mayor que en las ciudades del interior de España. También se recoge una buena concordancia en las respuestas de las diferentes preguntas.

Ante la gran variabilidad a nivel mundial de las cifras de prevalencia del asma y otras enfermedades alérgicas, siendo esta siempre más elevada en los países anglosajones, se planteó estudiar los posibles factores de riesgo que podrían influir en la aparición de patología alérgica. Así surgió la fase 2 del estudio ISAAC.

La fase 2. Se diseñó con el objetivo de analizar los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas y respiratorias infantiles, así como determinar si la diferencia de esos factores de riesgo podía explicar las distintas prevalencias observadas en la fase 1¹¹³.

Esta fase incluyó exámenes clínicos:

- Pruebas cutáneas de alergia a los alérgenos más comunes en la zona estudiada (batería básica para todos los centros, ampliando los alérgenos que consideraran relevantes en su entorno).
- IgE específica en suero.
- Un estudio de la piel que permitiera determinar la presencia de eczema.
- Recogida de datos antropométricos.
- Análisis de la hiperreactividad bronquial al esfuerzo mediante la evaluación de la función respiratoria tras una carrera de 6 minutos.

La inclusión de exámenes clínicos disminuyó de forma notoria la participación con respecto a la fase 1. Se les dio la posibilidad de participar en el cuestionario exclusivamente (lo hicieron alrededor de 50000 niños) o de

hacerlo también en el resto de las pruebas clínicas. Las pruebas cutáneas de alergia se realizaron en aproximadamente 30000 niños¹¹⁴.

En esta fase 2 del ISAAC en España, hay cuatro centros con el trabajo de campo realizado: Cartagena, Castellón, Madrid y Valencia, siendo el único país que participa con más de un centro. El centro coordinador del estudio ISAAC en España se encuentra en Cartagena.

La fase 3. Cinco años después de finalizada la fase 1 el objetivo era repetir exclusivamente la cumplimentación del cuestionario validado para valorar el comportamiento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en la infancia, si estas aumentaban, disminuían o no se modificaban¹¹⁵. Finalmente, en vez de 5 años, la distancia en el tiempo ha sido mucho mayor, y en los países anglosajones (los primeros en ponerla en marcha) ha sido de 10 años¹¹⁶.

La investigación ISAAC de la fase 3 comprende el estudio en 11 áreas geográficas de la península (10 en el grupo de niños de 6-7 años). Siguiendo el cronograma ISAAC el trabajo de campo se llevó a cabo entre el 2001 y el 2002, alcanzando una participación del 72,3% en los niños de 6-7 años y del 88,5% en los adolescentes de 13-14 años. En conjunto se estudiaron 59.702 sujetos^{117, 118}.

Fase 3 del ISAAC en España. Los resultados mostraron unas sibilancias recientes del 9,9 % en niños de 6-7 años y del 10,6% en los adolescentes de 13-14 años. Las variaciones geográficas fueron de 1,8 en niños y de 2,1 en adolescentes, pudiendo agruparse en 3 espacios suprarregionales: la costa norte y noroeste atlántica, la costa Este mediterránea y el interior¹¹⁹.

Las poblaciones nacionales comparten diversos factores implicados y sin minusvalorar la contribución genética, los factores más susceptibles de ser tenidos en cuenta serían el clima, bien a través de su influencia en la distribución de alérgenos perennes y estacionales, bien por su influencia en la aparición de infecciones agudas de origen viral.

Todos los centros estudiados en la fase III del proyecto ISAAC en el grupo de edad de 6-7 años tienen una tendencia creciente de síntomas de rinitis alérgica. La prevalencia de síntomas de rinitis fue mayor en niños que en niñas. Se apreciaron amplias variaciones geográficas con cifras especialmente elevadas en Madrid, Asturias, Cartagena y Bilbao y menores en Barcelona,

Castellón y Pamplona. Sin embargo estos mismos resultados en el grupo de edad de 13 a 14 años fueron más dispares, con descensos en poblaciones costeras como Barcelona y Bilbao, estabilización en Cartagena, Pamplona y Valencia e incremento en Madrid, Castellón y Valladolid, aunque el aumento de alergia nasal fue general.

El cuestionario del proyecto ISAAC se ha traducido a muchas lenguas, siendo el castellano la segunda lengua en frecuencia después del inglés, su idioma original. Se traducía del inglés al castellano y de nuevo se volvía a traducir para que no hubiera errores que pudieran modificar la interpretación de las preguntas.

Las justificaciones a las preguntas del cuestionario dadas por el proyecto son las siguientes (anexo 1):

- SIB1. Se basa en el cuestionario de la IUATLD.
- SIB2. La limitación a un período de 12 meses debería al menos reducir los errores de recuerdo y deberían ser independientes del mes en que se cumplimenta el cuestionario.
- SIB3 y SIB4. Estas preguntas ofrecen dos mediciones alternativas cuantitativas de las frecuencias de las sibilancias. Tienen por objeto resolver los problemas con el concepto de ataque y dificultad de cuantificar la frecuencia del asma recurrente y en el caso de la pregunta SIB4 identificar y cuantificar las sibilancias persistentes.
- SIB5. Esta pregunta incide en los casos de asma aguda grave. Hasta ahora existen pocos datos epidemiológicos, de ahí la importancia de rellenar este vacío que pueda permitir establecer comparaciones con estadísticas de ingresos hospitalarios o de mortalidad.
- SIB6. Pregunta sobre el asma diagnosticado, ya que en ciertos casos este diagnóstico puede llegar en ausencia de sibilancias, en base a otras sintomatologías (tos nocturna...).
- SIB7. Esta pregunta sobre síntomas al realizar ejercicio físico ha demostrado en algunos estudios australianos ser capaz de identificar a algunos niños que responden negativamente sobre pitos y sibilancias a las preguntas previas.
- SIB8. La tos nocturna como manifestación del asma es un hecho aceptado. Con esta pregunta se pretende aumentar la sensibilidad general del cuestionario, aunque su especificidad no está tan clara.

En lo que respecta al apartado de rinitis de la encuesta ISAAC, el desarrollo y validación de la misma fue el siguiente. Las metas principales se dirigieron a distinguir entre individuos con rinitis y sin rinitis en la población general, a predecir qué sujetos con rinitis son atópicos y a proporcionar un índice de la gravedad de la rinitis en los individuos afectados. La justificación para cada pregunta es la siguiente:

- RIN1 y RIN2. Esta pregunta demostró un valor predictivo positivo del 80% en la detección de la rinitis en una muestra de población general de adultos (16-65 años) del sudoeste de Londres.
- RIN3. Estos síntomas tienen el mayor valor predictivo positivo (68%) para detectar la atopia en sujetos con rinitis.
- RIN4. Esta pregunta permite la separación de aquellos sujetos con rinitis que tienen síntomas estacionales de aquéllos con sintomatología perenne. El número de meses en que un sujeto está afectado puede usarse como un indicador cuantitativo de gravedad. Las exacerbaciones estacionales tienen un valor predictivo positivo del 71% para detectar atopia en los individuos con rinitis.
- RIN5. Es una media cuantitativa de gravedad y se relaciona bien con otros indicadores de morbilidad incluyendo la gravedad de los síntomas informados, la interferencia con actividades específicas de la vida diaria y la utilización de los servicios médicos.
- RIN6. Esta pregunta permite investigar en el diagnóstico diferencial de la rinitis en relación a la prevalencia de los síntomas de rinitis. La denominación “fiebre del heno” tuvo un valor predictivo positivo del 71% para detectarla entre los individuos con rinitis.

Nosotros hemos añadido a este bloque RIN7. Esta pregunta investiga sobre posible hipersensibilidad a algún alimento. Pregunta si el niño notar picor en la mucosa oral al comer algún alimento, lo cual sería compatible con un síndrome de alergia oral (hipersensibilidad a alimentos).

Las preguntas del tercer bloque del cuestionario ISAAC referentes al eczema o dermatitis atópica se diseñaron como un grupo mínimo para su inclusión en cuestionarios de autocumplimentación o cuestionarios rellenos

en entrevista para utilizar en estudios de enfermedades alérgicas o cutáneas en niños. La justificación de cada una de ellas es la siguiente:

- ECC1. Esta pregunta se valoró en un estudio británico que tenía por objeto averiguar qué factores discriminaban la dermatitis atópica leve-moderada del eczema no atópico y de otras dermatosis inflamatorias que se presentaban por primera vez en una consulta. Se obtuvo una respuesta positiva a esta pregunta en la totalidad de los 36 casos de dermatitis atópica de presentación en edades de 5 a 19 años y en el 91% de 120 casos de todas las edades. Por sí misma, sin embargo, tuvo una especificidad de sólo el 44% en las edades de 5 a 19 años y del 48% en todas las edades.
- ECC2. Siguiendo el formato de los bloques anteriores, esta pregunta se centra sólo en los niños con lesiones recientes, con el fin de minimizar problemas de una detección incompleta y selectiva.
- ECC3 y ECC4. En el estudio británico, la especificidad mejoró sustancialmente cuando se tenían en cuenta dos parámetros: la afectación de las flexuras y la edad de comienzo. En el grupo de edad de 5 a 19 años la sensibilidad fue del 94% y la especificidad del 81% si había afectación de la flexura exclusivamente, y una sensibilidad del 92% con una especificidad del 92% si la definición de casos incluía también el comienzo antes de los 5 años.
- ECC5 y ECC6. Estas dos preguntas se incluyeron como medidas de gravedad de la dermatitis, valorando la cronicidad y la morbilidad respectivamente.

Se han aceptado modificaciones ligeras del texto para adaptarlo al uso común de los diferentes países. Nosotros, como permite el estudio ISAAC, añadimos un cuarto bloque con las siguientes preguntas sobre distintas características demográficas de la población^{98, 120}.

- AMB1. Antecedentes familiares de asma. Dentro de la respuesta positiva hemos codificado si era la madre, el padre, hermanos u otros.
- AMB2. Tabaquismo pasivo.
- AMB3. Contacto con animales domésticos.
- AMB4. Presencia de calefacción en el hogar.
- AMB5. Presencia de humedad en el hogar.
- AMB6. Hospitalizaciones por reagudizaciones bronquiales.
- AMB7. Prematuridad al nacimiento.

1.6. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación, los proyectos de estudios epidemiológicos deben ser sometidos a revisión por un comité independiente. Por ello el presente proyecto antes de comenzar su primera etapa (tesis doctoral “Epidemiología y estudio del asma y la atopia infantil en la ciudad de Zaragoza” realizado por la Dra. Nieves Segura⁹⁸), fue aprobado por un comité ético de investigación clínica legalmente constituido (anexo 2).

Entregamos una hoja de información a los padres (anexo 3) de los niños donde se explican los objetivos del estudio y las pruebas que se realizan, las molestias y riesgos de participación y la confidencialidad de los datos. Además debían firmar un consentimiento informado (anexo 4).

A los niños de la segunda fase o fase consulta se les realizó las pruebas complementarias que el alergólogo precisó para llegar a un diagnóstico, la información de las pruebas se realizó de forma oral durante la visita. Todos los padres firmaron el mismo consentimiento informado de la fase escolar.

La información referente a la identidad de los pacientes es considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser divulgada ni desvelada.

En lo referente a los datos del estudio se ha seguido lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de “Protección de Datos de Carácter Personal”.

La base de datos que ha generado el estudio no contiene ninguna identificación del paciente más que un código alfanumérico por el que no es posible desvelar su identidad.

2. HIPÓTESIS

En los distintos estudios realizados acerca de la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico, se han visto diferencias significativas en la metodología y pocos son, los que realizan una visión más global realizando las pruebas complementarias de uso cotidiano en nuestra especialidad con un número elevado de participantes. Por este motivo, aprovechando la infraestructura del estudio LAPIZ, nos planteamos la realización de un estudio de la medición de óxido nítrico en población infantil de Zaragoza, teniendo en cuenta síntomas clínicos, factores ambientales y exploraciones complementarias.

Probablemente, encontraremos valores más elevados de óxido nítrico en niños con asma y rinitis que en niños sanos por lo que pensamos que la medición de óxido nítrico es capaz de aportar información importante para el diagnóstico de ambas patologías. Creemos que variables como el tabaco, la atopia, los antecedentes familiares y la presencia de animales domésticos podrían ser capaces de modificar los valores, por lo que vamos a estudiar si hay diferencias estadísticamente significativas que obliguen a tener en cuenta estos factores cuando obtenemos la cifra de óxido nítrico de un paciente. Pensamos que la espirometría y el óxido nítrico son pruebas complementarias que pueden utilizarse en el diagnóstico del asma bronquial pero que nos dan información diferente (obstrucción versus inflamación), estudiaremos si hay correlación entre ambas.

Esperamos que los resultados obtenidos nos proporcionen conclusiones importantes acerca de la realización e interpretación de esta técnica, que puede llegar a ser muy relevante para el diagnóstico y seguimiento de niños con patología alérgica respiratoria, pudiendo ayudar a instaurar medidas terapéuticas que modifiquen el curso habitual de estas patologías.

3. OBJETIVOS

1. Valorar si la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico es una prueba complementaria de fácil utilización en pediatría.
2. Describir los valores de tendencia central de óxido nítrico en población pediátrica de 10 a 13 años en diferentes estados: sana, con sospecha de rinitis alérgica (diagnóstico mediante cuestionario), con sospecha de asma bronquial alérgica (diagnóstico mediante cuestionario), con diagnóstico médico de rinitis alérgica y con diagnóstico médico de asma bronquial alérgica.
3. Estudiar mediante análisis estadístico la relación entre la medición de óxido nítrico y las distintas variables presentes en el cuestionario ISAAC y el apartado de variables medioambientales.
4. Valorar si existe relación entre la medición de óxido nítrico exhalado y la presencia de eccema atópico.
5. Estudiar mediante análisis estadístico la relación entre la medición de óxido nítrico y la sensibilización a aeroalergenos comunes en la ciudad de Zaragoza.
6. Estudiar mediante análisis estadístico la relación entre la medición de óxido nítrico y la medición de la función pulmonar mediante espirometría forzada.
7. Estudiar mediante análisis estadístico los factores relacionados con asma y atopia que pueden contribuir a presentar valores de óxido nítrico más elevados para poderlos tener en cuenta como factores de riesgo.
8. Evaluar la calidad diagnóstica la medición fracción exhalada de óxido nítrico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Hemos realizado el estudio en dos fases bien diferenciadas, la primera consta de un estudio transversal y observacional sobre una población escolar y la segunda es un estudio observacional sobre una población enferma estudiada en el Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Ambas muestras están constituidas por niños de 10 a 13 años de la ciudad de Zaragoza, elegido así por su capacidad de comprensión, no otorgable a edades menores, con vistas a la autocumplimentación del cuestionario y una facilidad de seguimiento satisfactoria, dado que es una etapa de la vida donde se permanece ligado a la familia.

En la primera fase (perteneciente al estudio LAPIZ⁹⁸), se ha realizado el muestreo en los colegios de la ciudad de Zaragoza por considerarse la forma más accesible de estudiar ese grupo de edad que obligatoriamente está escolarizado. Hemos escogido el año escolar que incluye la mayor proporción de niños de esa edad (sexto de primaria). Se ha realizado un muestreo incluyendo colegios públicos, concertados y uno privado. El diseño y ámbito del estudio otorgan una muestra representativa, realizando una fragmentación de la ciudad según las áreas educacionales. En la ciudad de Zaragoza en el curso 2007-2008 había un total de siete áreas escolares. Las áreas escolares no son homogéneas en cuanto al número de centros escolares que engloban. De cada área asignamos un número muestral a cada uno de los colegios; mediante un muestreo aleatorio simple obtuvimos los colegios en los que se realizó el estudio. Como las áreas no son homogéneas ni en número de colegios ni en extensión, se incluyó mayor número de colegios en el área 5, ya que incluye muchos más colegios que el resto de áreas (comprende 39 centros escolares). Hemos comprobado que estén representadas las distintas zonas de la ciudad, a ambos lados del río Ebro, e incluso hemos incluido centros semiurbanos por la tendencia actual a la vivienda unifamiliar en zonas residenciales como Utebo o Garrapinillos.

Queríamos notificar que en el momento del estudio no eran concluyentes las diferencias que se pudieran objetivar entre las distintas áreas escolares dado

que la extensión de las mismas era muy variable y objetivamos que son muchos los centros que disponían de autobuses que trasladaban niños desde el barrio del Actur (margen izquierda del río Ebro) hasta el barrio de la Romareda, por ejemplo, en el otro extremo de la ciudad, donde los niños estaban escolarizados.

La segunda fase del estudio se ha realizado con niños enfermos, diagnosticados de rinoconjuntivitis y/o asma bronquial alérgica en el servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Son niños de la misma edad que en la fase escolar, que acudieron como primera visita o revisión a partir de Diciembre de 2007.

Para diagnosticar la rinoconjuntivitis alérgica se basó en los síntomas y exploración física que realizó el alergólogo junto con la positividad en pruebas de sensibilización a aeroalergenos y su relevancia clínica.

El diagnóstico de asma bronquial se basó en una clínica y exploración física compatible junto con sensibilización a algún aeroalergeno con relevancia.

Además fue condición indispensable tener al menos una espirometría con prueba broncodilatadora positiva (incremento del FEV1 mayor o igual al 12% tras la administración de 4 inhalaciones sucesivas de 100 microgramos de salbutamol).

Los criterios de exclusión del estudio en la fase consulta fueron los siguientes:

1. El niño hubiera recibido tratamiento corticoideo en el último mes por vía oral, parenteral o inhalada.
2. El niño presentara un proceso infeccioso concomitante en el momento de la realización de las pruebas complementarias.
3. Los padres no firmaran el consentimiento informado.
4. No residir en la provincia de Zaragoza.

4.2. CÁLCULO TAMAÑO MUESTRAL

4.2.1. FASE ESCOLAR

El asma es una enfermedad con una prevalencia estimada en la población infantil de entre el 5 y el 10 %.

El tamaño poblacional lo obtenemos del padrón del año 2005, del que escogemos el estrato de edad entre 10 y 14 años. Esta cifra hace un total de 28047 niños. Consideraremos que 2/5 de esta cifra sería una estimación aproximada del grupo poblacional de 11 a 12 años (11219).

El nivel de confianza o grado de seguridad exigido para que la muestra contenga el parámetro será del 95% con una precisión del 2%.

Teniendo en cuenta estas condiciones el cálculo del tamaño muestral "N" sería:

$$N = Z^2 \cdot p \cdot q / E^2$$

p= prevalencia del asma del 5% (0.05)

q= 1 - p = 95% (0.95)

E=precisión deseada que es del 2% (0.02)

Z del 95% = 1,96

Obtenemos realizados los cálculos un *tamaño muestral de 457 personas*.

Nosotros hemos realizado el trabajo de campo con 468 niños.

4.2.2. FASE CONSULTA

Hemos realizado el trabajo con población infantil diagnosticada de rinitis alérgica y de asma bronquial alérgica, con o sin rinitis asociada, en nuestro Servicio de Alergología. Se seleccionaron por muestreo de casos consecutivos, pudiendo ser pacientes de primera visita o revisión, seleccionando a los primeros 60 niños que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y los padres estuvieran de acuerdo, firmando el consentimiento informado. Se seleccionó un total de 30 niños de cada patología, por tratarse de una cifra lo suficientemente elevada para ser una muestra representativa.

4.3. PLANTEAMIENTO

Tanto en la fase escolar como en la fase consulta se realizaron las siguientes determinaciones:

1. Cuestionario validado para asma y alergia (cuestionario ISAAC)
2. Medición de óxido nítrico en aire espirado
3. Espirometría forzada
4. Pruebas intraepidérmicas (Prick test)

El cuestionario utilizado es el diseñado para la realización del estudio ISAAC, estudio epidemiológico que compara a nivel mundial la prevalencia de los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eczema. Lo hemos elegido por la validación y relevancia que ha tenido a nivel internacional. El cuestionario ISAAC, que fue diseñado en inglés, dispone también de una traducción al español. Nosotros añadimos, sin modificar las preguntas, algunas aclaraciones para que a los niños les resultase más sencillo interpretarlo y poder cumplimentarlo (Anexo 5).

Se realizó también una medición en partes por billón (ppb) de óxido nítrico en aire espirado, previa siempre a la realización de la espirometría forzada. En la fase escolar se recogió también en la encuesta si presentaban o no algún proceso infeccioso respiratorio concomitante en el momento de realizar el estudio porque ello podría modificar el resultado del óxido nítrico. Posteriormente realizamos también a cada niño una espirometría forzada que recogería las variables capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), el cociente FEV_1/FVC y el volumen espiratorio forzado medio ($FEF_{25-75\%}$) (Anexo 6). A algunos niños de la fase consulta, se les realizó también una prueba de broncodilatación (como hemos explicado en el apartado 4.1. Población a estudio), en otros no fue necesario porque eran pacientes de revisión y ya la tenían realizada y era positiva. También se realizaron pruebas intraepidérmicas (prick-test) con los aeroalergenos mas prevalentes en nuestro medio (ácaros, hongos, pólenes, epitelio de animales). Utilizamos un control positivo (histamina) y otro control negativo (suero fisiológico) (Anexo 7).

4.4. CRONOGRAMA

4.4.1. FASE ESCOLAR

Antes de iniciar el trabajo de campo nos pusimos en contacto con los directores de Primaria de cada uno de los centros. Acudimos a todos ellos cuando nos citaron para, a través de una entrevista personal, exponer el tema que nos ocupa y resolver las dudas que pudieran plantearse. Entregamos fotocopias con una hoja informativa (Anexo 3) sobre el trabajo que íbamos a llevar a cabo y otra hoja con el consentimiento informado (Anexo 4) para que los padres que quisieran que sus hijos participaran, los entregaran firmados. Solamente se les realizó el estudio a aquellos niños cuyos padres firmaron el consentimiento.

El estudio se llevaba a cabo en el aula de los niños, en horario escolar, para intentar fomentar la participación de los mismos.

En varios centros nos preguntaron sobre la posibilidad de entregar los resultados de las pruebas cutáneas a los padres. Pese a la enorme labor administrativa que ello conllevaba (realizar informes a 468 niños) nos comprometimos a hacerlo. Pensamos asimismo que si los padres creían obtener un beneficio con la realización del estudio la participación sería más alta. Realizamos finalmente, una vez concluido el estudio, un informe para cada uno de los 468 niños participantes.

Realizamos el trabajo en 14 centros escolares. Tras el diseño de la hoja informativa, el consentimiento informado y las entrevistas en los centros escolares, citamos a los colegios para la realización del estudio, adecuándonos a cada uno de ellos. Se realizó el trabajo de campo a lo largo de 4 meses. Iniciamos el trabajo de campo en octubre de 2007 y lo concluimos en enero de 2008.

Fue necesario un equipo formado por un mínimo de seis personas (2 médicos y 4 enfermeras) para poder realizar dentro del horario escolar y en un mismo día todas las pruebas complementarias descritas. En la mayoría de los centros escolares trabajamos ocho personas de forma simultánea.

Inicialmente procedimos a la solicitud de permisos por parte del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, que aprobó el proyecto.

Se formó un equipo de facultativos entrenados en la realización tanto de las pruebas cutáneas como la medición de óxido nítrico en aire espirado y realización de espirometrías forzadas.

Nos pusimos en contacto con distintos laboratorios para la adquisición de filtros y aparatos para la medición de óxido nítrico y la realización de espirometrías. Adquirimos asimismo los extractos alergénicos comerciales para la realización de las pruebas cutáneas.

Elegimos los alérgenos que tienen más relevancia en nuestro entorno para realizar las pruebas de alergia cutáneas: hongos, ácaros, pólenes y epitelio de animales, así como la elección de un control positivo (histamina) y otro negativo (suero fisiológico).

En cada colegio y en las horas acordadas con los directores de Educación Primaria repartimos inicialmente la hoja informativa sobre el estudio que proponíamos realizar así como el consentimiento informado. Se les facilitaba un número de teléfono para ponerse en contacto con nosotros por si surgieran dudas o los padres requirieran mayor información acerca del estudio.

El día que habíamos concertado con cada colegio acudía un equipo de investigadores en horario escolar y se rellenaban en primer lugar los cuestionarios en las aulas con los niños. Se les preguntaba y se anotaba si presentaban en el momento del estudio, algún proceso infeccioso respiratorio concomitante. Posteriormente se realizó la medición de óxido nítrico en aire espirado y tres maniobras espirométricas anotando los valores de la mejor de las tres maniobras que se realizaban, después de comprobar la reproductibilidad de las maniobras. Por último se hicieron las pruebas intraepidérmicas con la batería de aeroalergenos seleccionados, leyendo las mismas a los 15 minutos de su realización, siempre por el mismo personal de enfermería^{121, 122}.

4.4.2. FASE CONSULTA

A partir de Diciembre de 2007, se seleccionaron a los primeros 30 niños de 10 a 13 años diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica y a los 30 primeros

niños diagnosticados de asma alérgica que acudieron como primera visita o revisión al servicio de Alergología (teniendo en cuenta los criterios de exclusión explicados anteriormente).

A todos ellos se les realizaron pruebas cutáneas, una medición de óxido nítrico y espirometría forzada, todo ello llevado a cabo por el mismo personal de enfermería que desempeñó la labor en los centros escolares.

A los niños de revisión, si las pruebas cutáneas habían sido realizadas hacía más de dos años, se repitieron. El óxido nítrico se realizó siempre previamente a la realización de la espirometría.

Cuando el niño cumplía todos los requisitos para poder ser incluido en el estudio, se entregaba a los padres el consentimiento informado y el niño rellenaba el cuestionario.

4.5. CUESTIONARIO

Para la obtención de los datos epidemiológicos de prevalencia y gravedad del asma nos ayudamos de un cuestionario (Anexo 5) autocumplimentado por los niños en los colegios y en la consulta, con la ayuda de un médico que aclaraba sus dudas. El cuestionario es el utilizado para la realización del estudio internacional del asma y alergia en la niñez (International Study of Asthma and Allergies in Childhood ó ISAAC)¹²³ que fue diseñado para permitir comparar a nivel mundial la prevalencia de los síntomas de asma. Se trata de un cuestionario validado y concebido para maximizar el valor de la investigación epidemiológica en asma, rinoconjuntivitis y eczema. Disponemos de numerosos estudios epidemiológicos llevados a cabo con el citado cuestionario. Los datos obtenidos con el mismo informan sobre las distintas hipótesis sobre las causas del asma, de la rinitis y el eczema. Incluimos en el cuestionario (Anexo 5) varias preguntas sobre aspectos familiares, ambientales y socio-económicos: antecedentes familiares de los niños, exposición habitual a animales, tabaquismo en sus familiares o tipo de vivienda. Hospitalizaciones por asma y si nacieron o no a término. Nos permitía también establecer la posible relación entre los valores de óxido nítrico y la presencia de animales, la exposición al tabaco, la edad gestacional, los antecedentes familiares de asma o los ingresos hospitalarios por crisis de asma, y la clínica de rinitis, asma y eczema. Nos permitía relacionar además las distintas variables que tenemos con dichos datos y valorar si influyen en la sensibilización a algún alérgeno o en la presencia de obstrucción o inflamación bronquial.

En los niños de la fase escolar, tras la autocumplimentación del cuestionario obtuvimos dos grupos: el de aquéllos que no han tenido sintomatología compatible con asma y el constituido por aquellos que en los últimos 12 meses si la han padecido y/o han sido diagnosticados de asma.

De forma similar consideramos dos grupos en el apartado rinitis: aquéllos que no han tenido sintomatología compatible con rinitis y el constituido por aquellos que en los últimos 12 meses sí la han padecido y/o han sido diagnosticados de fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica).

Las variables del cuestionario se han transcrito en el anexo 1.

Destacamos las siguientes por la especial relevancia que han tenido en nuestro estudio:

- SIB2: ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?

- SIB6: ¿Alguna vez has tenido asma?

Se ha considerado asmático aquel niño que contestara sí a las preguntas SIB2 y/o SIB6.

- RIN2: ¿Has tenido problemas de estornudos, supuración o nariz bloqueada, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses?

- RIN6: ¿Has tenido alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno?

Se ha considerado caso definido de rinitis a toda respuesta afirmativa en las preguntas RIN 2 y/o RIN6.

4.6. MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EXHALADO (FeNO)

Para la medición del óxido nítrico exhalado se utilizó un mismo equipo NIOXMINO® Aerocrine, Solna, Suecia (Figura 6). Es un aparato portátil de pequeñas dimensiones y ligero (24 x 13 x 10 cm; peso: 800 g), constituido por un sensor que analiza el óxido nítrico a partir de una reacción electroquímica (a diferencia de otros equipos que lo hacen mediante quimioluminiscencia).



Figura 6. Equipo portátil NIOX MINO®

La técnica de medición consiste en que el niño realiza una inspiración profunda desde el interior del equipo a través de un filtro y hasta capacidad pulmonar total. A continuación se realiza una espiración al interior del equipo (por un filtro antiviral y antibacteriano) a un flujo mantenido de 50 ml/s durante 6 segundos, controlado por un sensor lumínico y acústico para facilitar y asegurar el flujo espiratorio. El resultado aparece de forma digital en la pantalla apenas 2 minutos después de finalizar la exhalación. Se realizan tantos intentos como sea necesario hasta conseguir una determinación válida.

Las mediciones se efectuaron con el niño sentado y sin pinza nasal, según las recomendaciones de la ATS/ERS¹²⁴. Decidimos colocar un espejo frente al niño, de este modo le explicamos que debía soplar para poder mantener en pantalla un icono visual que aparece (“a modo de videojuego interactivo”) y así poder mantener el flujo requerido.

Este procedimiento sigue las recomendaciones del fabricante, requiere una única determinación y el resultado se expresa en la pantalla digital del equipo, con la posibilidad de guardar en una tarjeta digital los resultados de las diferentes determinaciones de cada paciente, facilitando así el seguimiento de los valores de FeNO. El equipo tiene una precisión inferior al 3% en determinaciones de menos de 30 ppb e inferior al 10% en valores mayores de 30 ppb, y un margen de lectura entre 5 y 300 ppb. No necesita calibración.

La concentración de FeNO con un flujo de 50 ml/s en individuos sanos es menor de 50 ppb, en los niños este parámetro se ha establecido en 35 ppb. Por debajo del margen mínimo de lectura, la pantalla indica «< 5 ppb». En estos casos, se optó por asignar de forma arbitraria el valor de 0 ppb.

4.7. ESPIROMETRÍA BASAL

Las espirometrías se han realizado con dos espirómetros Fukuda Spiro Analyzer ST-90 iguales y con un único tamaño de boquilla. La calibración de volumen, mediante jeringa de 3 litros, se hace en condiciones habituales de presión, temperatura y humedad relativa. Se realizaba inmediatamente antes de iniciar el estudio cada día. La maniobra de espiración forzada se ha realizado con el niño sentado erecto con oclusión nasal mediante pinzas pediátricas. Se han realizado mediciones seriadas, con un mínimo de tres, hasta obtener una variación inferior al 5% o 100 ml en relación al FEV₁ (volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada). Se selecciona el trazado con la mayor suma de valores de FVC (capacidad vital forzada) y FEV₁. La metodología utilizada¹²⁵ y los valores de referencia son los recomendados por SEPAR¹²⁶.

Se ha considerado el cociente FEV₁ /FVC menor de 0.75 como criterio de obstrucción bronquial¹³.

Se midió y pesó a los niños antes de la realización de la espirometría.

4.8. PRUEBAS CUTÁNEAS

A todos los niños se les realizó un estudio de pruebas intraepidérmicas con aquellos alérgenos que son más relevantes en nuestra zona: polen de gramíneas, olivo, *Salsola*, *Parietaria*, plátano de sombra y ciprés, *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro), *Alternaria* (hongo), epitelio de gato y perro.

Diseñamos una batería con los alérgenos descritos con extractos comerciales distribuidos por el laboratorio *Bial-Aristegui*. La batería se realizó a todos los niños con los mismos extractos y colocados en el mismo orden. A los 15 minutos se realizaba la lectura de las mismas, anotando el diámetro menor y el mayor de cada pápula. Hemos considerado como prueba cutánea positiva con corte aquella cuya área (producto del diámetro mayor por el diámetro menor) era igual o superior a 3mm^{121,122}. Anotábamos los resultados de cada niño en el cuaderno de recogida de datos (Anexo 7).

4.9. CONSIDERACIONES FINALES

Los resultados obtenidos nos deben permitir realizar comparaciones sobre los niveles de óxido nítrico y los síntomas de asma, rinitis y eczema según el cuestionario ISAAC en los escolares y según el diagnóstico de un alergólogo en los niños de la consulta, así como la posible correlación entre las pruebas cutáneas, los datos espirométricos y los datos socio-ambientales que añadimos al cuestionario.

4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las muestras de población que se utilizaron en el análisis estadístico incluyeron a los niños que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Se realizó una estadística descriptiva de todos los parámetros, que incluyó mediciones de la tendencia central y de dispersión, con su intervalo de confianza del 95% a dos colas para las variables cuantitativas, así como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Para la comparación de variables cuantitativas, se ha estudiado la distribución de las variables y se evaluó su ajuste a la distribución de Gauss a partir del test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors en la muestra escolar ($n=468$) y Shapiro-Wilks en los subgrupos de la muestra consulta (rinitis: $n=30$ y asma: $n=30$) ya que si los datos no cumplían las suposiciones de normalidad para el análisis, se usaron métodos estadísticos no paramétricos. Verificación de igualdad de variancias entre los resultados de cada categoría a través del test de Levene. Para la comparación de las medidas de tendencia central de variables cuantitativas se empleó la prueba de la t de Student en variables cuantitativas normales y el test de la U de Mann-Whitney cuando se vulnera el supuesto de normalidad.

Para realizar comparación entre una variable dependiente con otra independiente con varias categorías:

- análisis de la varianza (ANOVA); cálculo de la intensidad de la relación dependiente mediante el coeficiente X^2 , cuando no se vulnera el supuesto de normalidad, ni el de homogeneidad de las varianzas en los datos de las variables.
- test de Kruskal Wallis, cuando se vulnera, en cualquier categoría, el supuesto de normalidad o el de homogeneidad de las varianzas.

Para las relaciones por pares de variables cualitativas se analizaron mediante tablas de contingencia y contrastes X^2 de Pearson. Para estudiar las

relaciones entre pares de variables cuantitativas utilizamos el coeficiente de correlación de Pearson, si estaban normalmente distribuidas y el de Spearman cuando los datos no estaban normalmente distribuidos.

Las representaciones gráficas utilizadas fueron el diagrama sectorial en el caso de variables cualitativas; histograma y el diagrama de caja *-boxplot-* en el caso de variables cuantitativas. También se han empleado diagramas de dispersión para analizar correlación entre variables cuantitativas.

Para hallar los factores predictores asociados con la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple.

El valor diagnóstico de la medición de óxido nítrico fue estimado mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, se construyó una curva de rendimiento diagnóstico (ROC) y se calculó el área bajo la curva.

Para realizar todos los análisis estadísticos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1. PARTICIPACIÓN

En los colegios entregamos hojas informativas y consentimientos informados para un total de 848 niños (Anexos 3 y 4) de 14 centros escolares de la ciudad de Zaragoza. Del total de la muestra, 468 niños entregaron el consentimiento para participar en nuestro estudio. Obtuvimos un 55% de participación.

En la muestra de la consulta, se incluyeron en el estudio 60 niños diagnosticados de patología alérgica respiratoria en nuestro servicio de alergología, 30 niños con asma alérgica y 30 niños con rinitis alérgica. La firma del consentimiento informado de los padres fue requisito imprescindible para poder incluir a los niños en el estudio. La participación fue del 100%, ya que ningún niño que cumplía criterios de inclusión y se le invitó a participar se negó. Tampoco los padres/tutores al explicar el estudio y tras leer la hoja informativa presentaron disconformidad a firmar el consentimiento.

5.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS MUESTRAS

5.2.1. MUESTRA ESCOLAR

Los niños estudiados tenían entre 10 y 13 años. El estudio se realizó en una muestra de 468 niños (Tabla 7). La distribución por sexo de los niños está reflejada en la tabla 8. Podemos apreciar que existe un ligero predominio del sexo masculino.

Tabla 7. Edad de los niños

Edad del niño		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	13	1	0,2
	12	46	9,8
	11	393	84,0
	10	28	6,0
	Total	30	100,0

Tabla 8. Sexo de los niños

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	Masculino	246	52,6
	Femenino	222	47,4
	Total	468	100,0

5.2.2. MUESTRA CONSULTA

Los niños estudiados tenían entre 10 y 13 años. El estudio se realizó en una muestra de 60 niños (Tabla 9), 30 con diagnóstico de rinitis y 30 con diagnóstico de asma.

Tabla 9. Edad de los niños

		Frecuencia	Porcentaje
Fase consulta rinitis	13	8	26,7
	12	7	23,3
	11	10	33,3
	10	5	16,7
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	13	8	26,7
	12	8	26,7
	11	6	20,0
	10	8	26,7
	Total	30	100,0

La distribución por sexo de los niños está reflejada en la tabla 10. Entre los diagnosticados de rinitis hay un claro predominio de niños (86,7%) y lo mismo sucede en los diagnosticados de asma (60%) pero la diferencia es menor.

Tabla 10. Sexo de los niños

		Frecuencia	Porcentaje
Fase consulta rinitis	Masculino	26	86,7
	Femenino	4	13,3
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	Masculino	18	60,0
	Femenino	12	40,0
	Total	30	100,0

5.3. MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)

5.3.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS VALORES DE FeNO

En total se obtuvieron 526 mediciones de óxido nítrico válidas, solamente hay dos valores perdidos, por lo que concluimos que el 99,62 % de los niños supieron realizar la maniobra correctamente.

5.3.1.1. FASE ESCOLAR

Se realizaron 466 mediciones de óxido nítrico en la fase escolar. Como podemos observar en la tabla 11, solamente dos niñas no supieron realizar la maniobra a pesar de múltiples intentos por lo que no tenemos datos (perdidos =2).

Tabla 11. Resumen del procesamiento de los casos

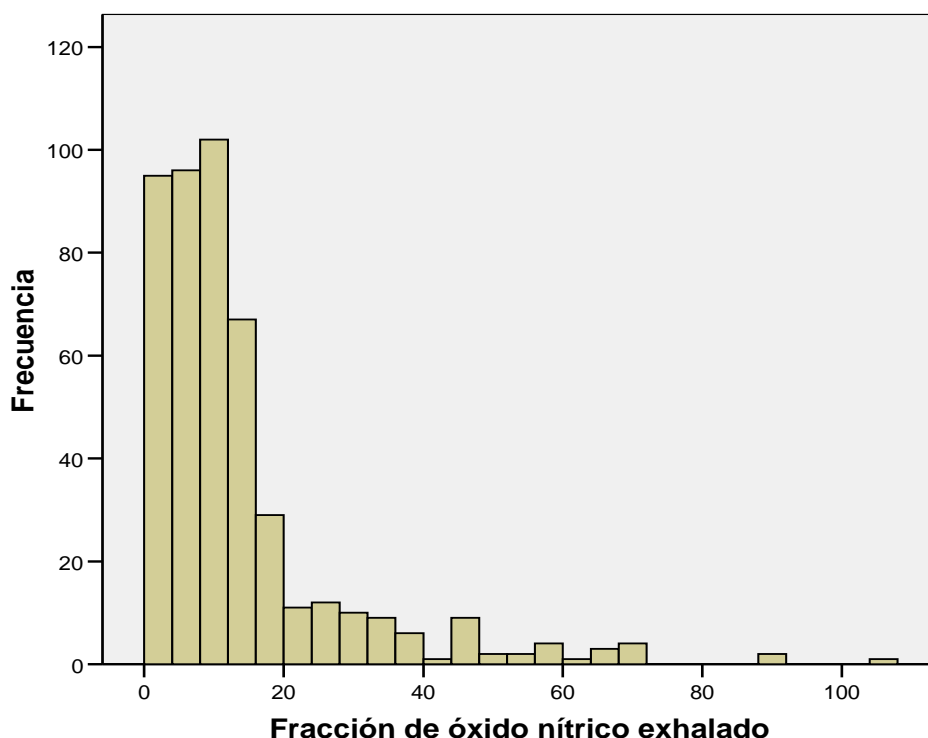
	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Fracción de óxido nítrico exhalado	466	99,6%	2	0,4%	468	100,0%

Realizamos un test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors para estudiar la normalidad de la variable cuantitativa Fracción de óxido nítrico exhalado, siendo estadísticamente significativa ($p=0,0001$) y por lo tanto, no sigue una distribución normal. En la tabla 12 vemos los descriptivos más importantes, destacamos la mediana de 9 ppb y el rango intercuartílico de 10. Se aprecia una gran dispersión de los valores, que van del valor 0 ppb que es el valor que asignamos cuando el equipo nos indica el valor < 5 ppb (valor mínimo de lectura), hasta 105 ppb que ha sido la medida más elevada. En el histograma (Figura 7) podemos observar la distribución de los valores de la medición de óxido nítrico, que no sigue una distribución normal.

Tabla 12. Descriptivos en la muestra escolar

		Estadístico	Error típ.
Fracción de óxido nítrico exhalado	Media	12,84	,694
	Lím.inferior	11,48	
	Lím.superior	14,20	
	Intervalo de confianza para la media al 95%		
	Media recortada al 5%	10,79	
	Mediana	9,00	
	Varianza	224,131	
	Desviación típica	14,971	
	Mínimo	0	
	Máximo	105	
	Rango	105	
	Amplitud intercuartílico	10	
	Asimetría	2,528	,113
	Curtosis	8,127	

Figura 7. Fracción de óxido nítrico en aire exhalado en la muestra escolar.



5.3.1.2. FASE CONSULTA

En total se realizaron un total de 60 mediciones de óxido nítrico en la muestra consulta. Ningún niño presentó dificultades para realizar la maniobra por lo que no tenemos datos perdidos en esta muestra.

Realizamos el test de Shapiro-Wilk (muestra rinitis $n=30$ y asma $n=30$) para estudiar la normalidad de la variable cuantitativa Fracción de óxido nítrico exhalado en los niños de la consulta, siendo significativa ($p<0,05$) por lo tanto, al igual que en la muestra escolar, no sigue una distribución normal.

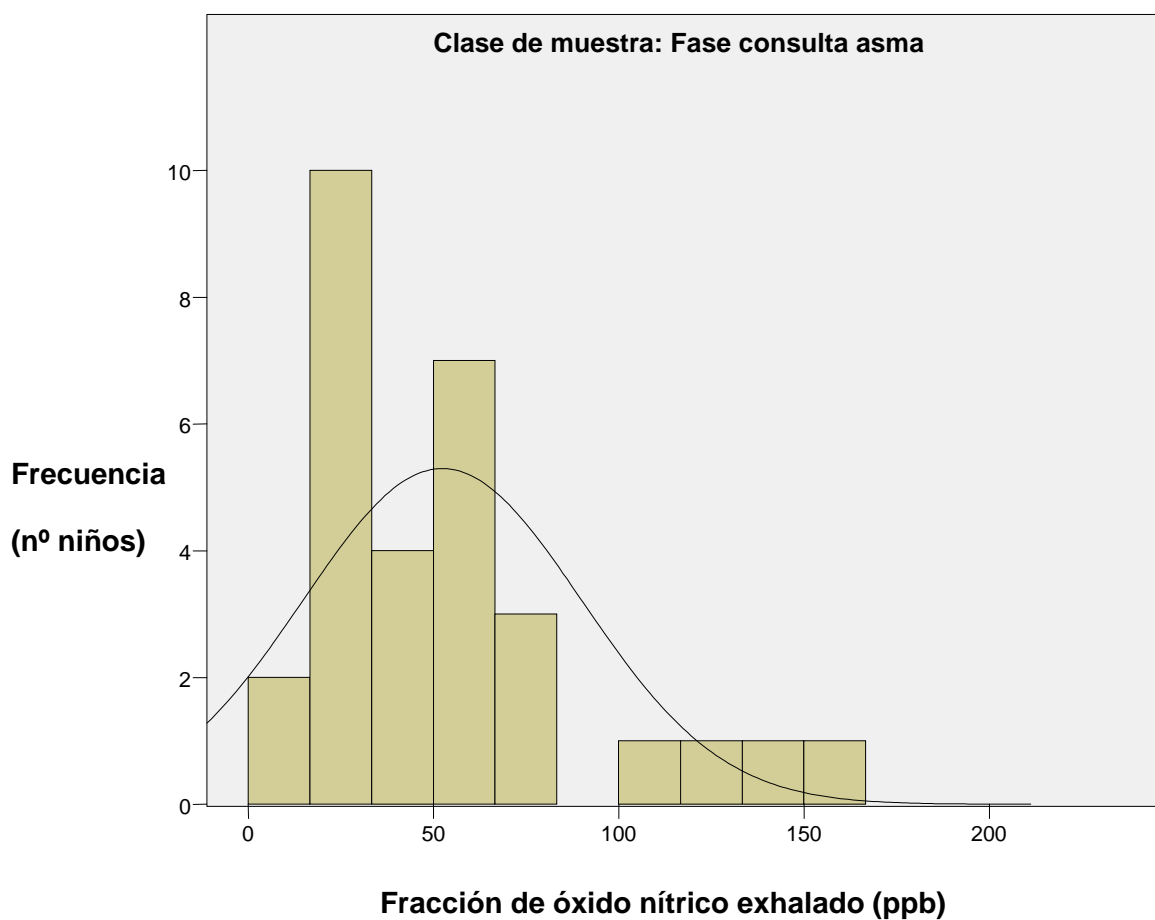
Tabla 13. Prueba de normalidad

		Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Gl	Sig.
Consulta rinitis	FeNO	,928	30	,043
Consulta asma	FeNO	,846	30	,001

Tabla 14. Descriptivos

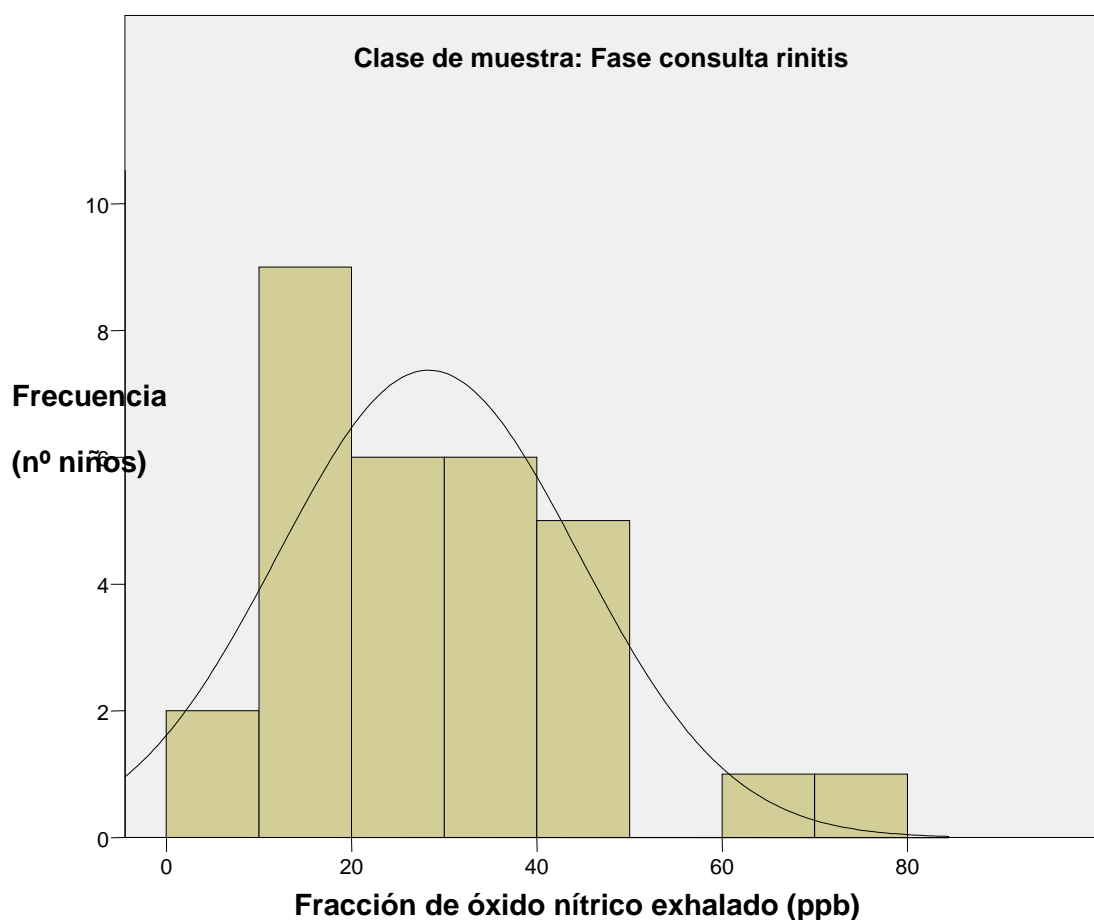
		Estadístico	Error típ.
Fase Consulta Rinitis	FeNO	Media	28,30
		Intervalo de confianza para la media al 95%	
		Límite inferior	22,24
		Límite superior	34,36
		Media recortada al 5%	27,13
		Mediana	25,50
		Varianza	263,528
		Desv. típ.	16,234
		Mínimo	5
		Máximo	79
		Rango	74
		Amplitud intercuartil	20
		Asimetría	1,165
Fase Consulta Asma	FeNO	Curtosis	,427
			2,088
			,833
		Media	52,37
		Intervalo de confianza para la media al 95%	
		Límite inferior	38,31
		Límite superior	66,43
		Media recortada al 5%	49,11
		Mediana	43,00
		Varianza	1418,102
		Desv. típ.	37,658
		Mínimo	10
		Máximo	154
		Rango	144
		Amplitud intercuartil	41
		Asimetría	1,394
		Curtosis	,427
			1,538
			,833

Figura 8. Fracción de óxido nítrico en aire exhalado en los niños asmáticos de la consulta



Como podemos observar en el histograma (Figura 8), la medición de la FeNO en la muestra de niños diagnosticados de asma en la consulta, no sigue una distribución normal.

Figura 9. Fracción de óxido nítrico en aire exhalado en los niños diagnosticados de rinitis en la consulta



Como podemos observar en el histograma (Figura 9), la medición de la FeNO en la muestra de niños diagnosticados de rinitis en la consulta, no sigue una distribución normal.

En las tablas 15 y 16 observamos los descriptivos de FeNO, con diferencias estadísticamente significativas, tras haber dividido la muestra escolar en dos grupos: niños sanos y niños con sospecha de enfermedad (rinitis o asma) según respondieron a las preguntas del cuestionario ISAAC. La mediana de

FeNO en los niños escolares es ligeramente más elevada en los niños con sospecha de rinitis o asma según el cuestionario. La mediana de FeNO de los niños diagnosticados en consulta de rinitis es claramente mayor, superada de forma importante por los niños diagnosticados de asma en la consulta.

Tabla 15: Resumen del procesamiento de los casos

Fase		Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Fracción de óxido nítrico exhalado	Fase escolar SANO*	212	100,0%	0	,0%	212	100,0%
	Fase escolar ENFERMO**	252	99,2%	2	,8%	254	100,0%
	Consulta Rinitis	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%
	Consulta Asma	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%

Tabla 16: Descriptivos

Fracción de óxido nítrico exhalado

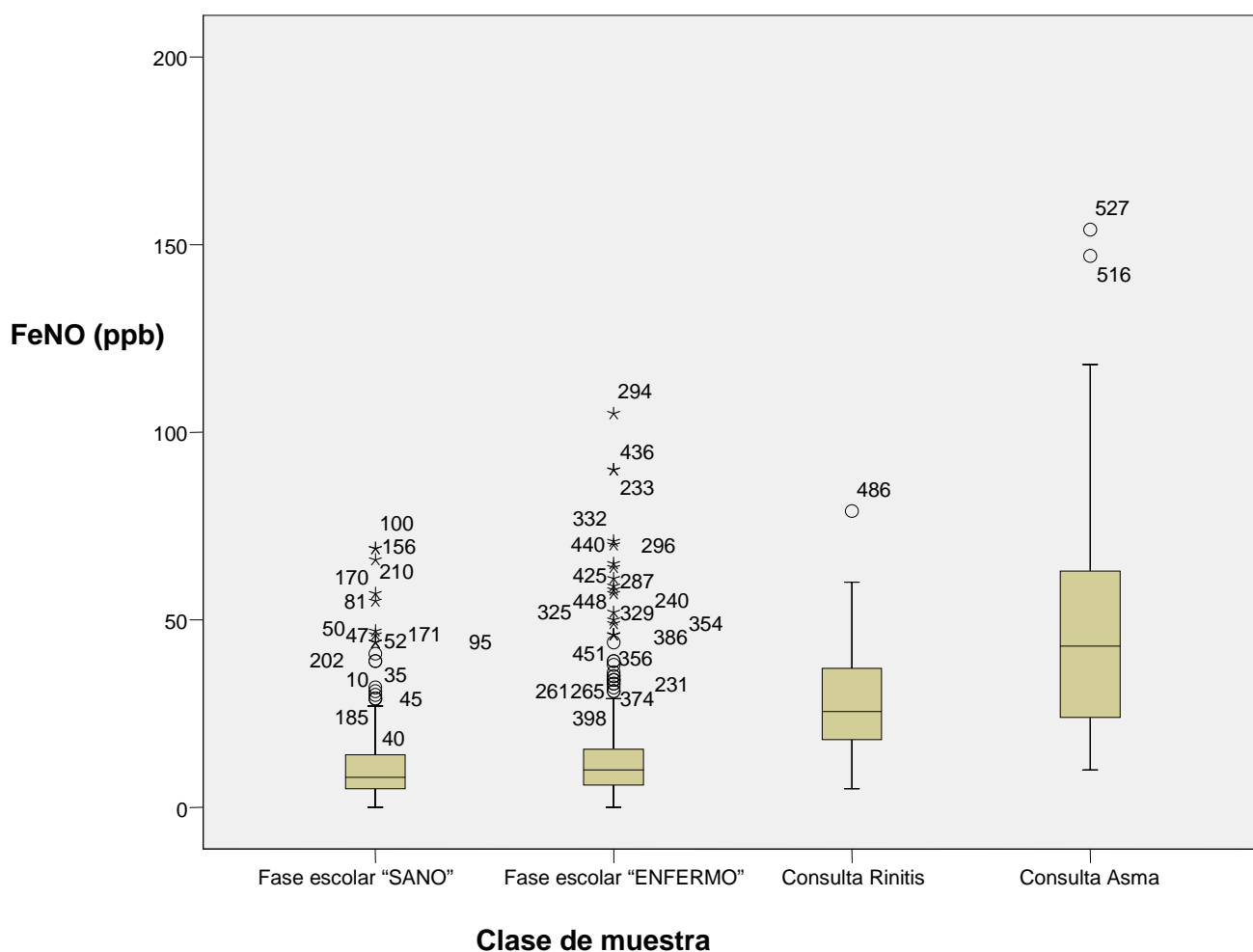
	N	Media	Mediana	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Fase escolar SANO*	212	11,12	8	12,574	9,42	12,83
Fase escolar ENFERMO**	252	14,27	10	16,615	12,21	16,33
Consulta Rinitis	30	28,30	25,50	16,234	22,24	34,36
Consulta Asma	30	52,37	43	37,658	38,31	66,43
Perdidos	2					
Total	526	15,98		19,608	14,30	17,65

p<0,0001 (Kruskal-Wallis)

*Fase escolar "SANO" = Niños que contestan de forma negativa a las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

**Fase escolar "ENFERMO" = Niños que contestan de forma afirmativa a alguna de las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

Figura 10. Diagrama de cajas. FeNO según la clase muestral.

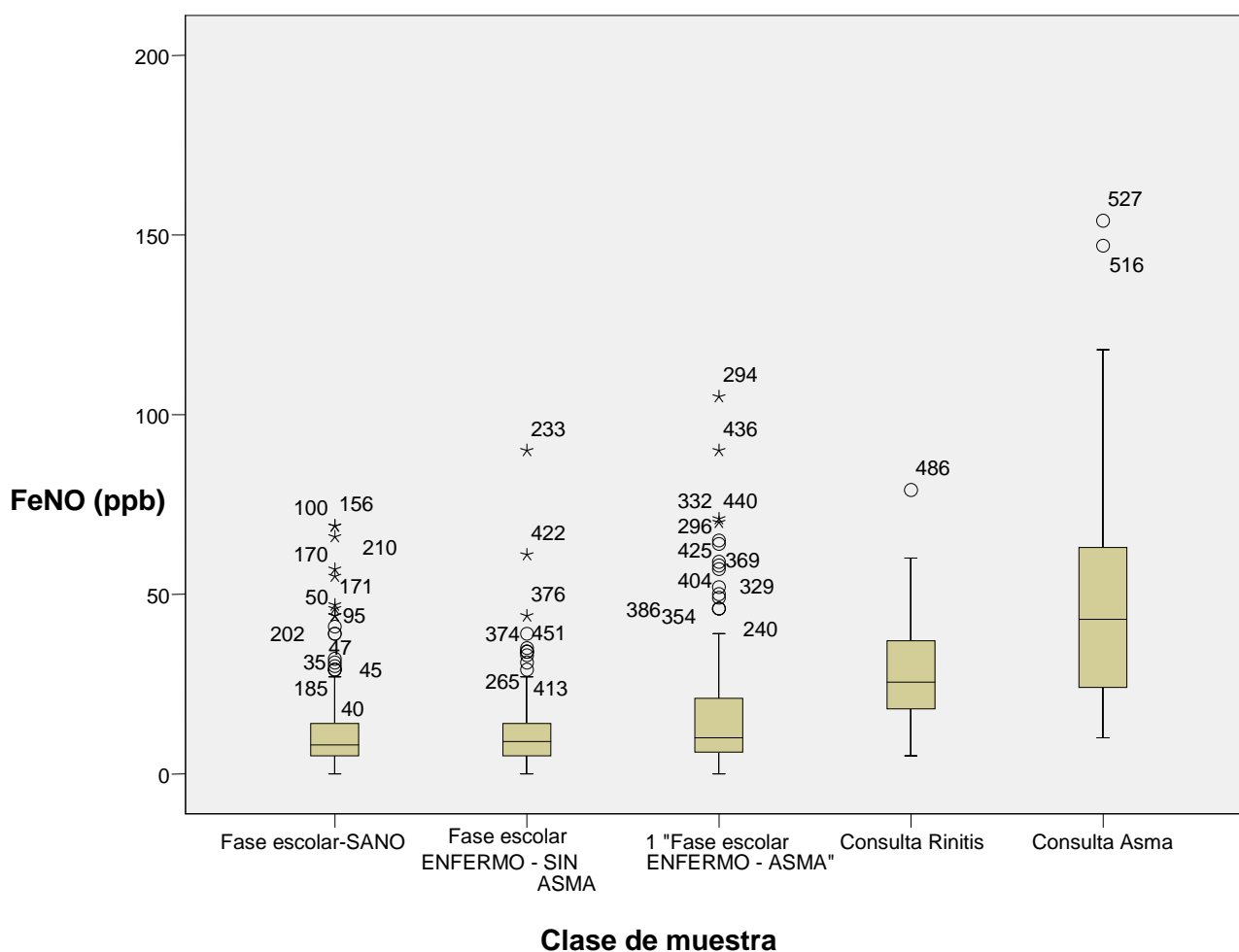


Fase escolar "SANO" = Niños que contestan de forma negativa a las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

Fase escolar "ENFERMO" = Niños que contestan de forma afirmativa a alguna de las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

La figura 10 muestra un diagrama de cajas y bigote o *boxplot* donde observamos la distribución del FeNO por categorías, según la división de los niños en escolares sanos o enfermos por cuestionario y rinitis o asma por diagnóstico médico.

Figura 11. Diagrama de cajas. FeNO según la clase muestral.



Fase escolar "ENFERMO-SIN ASMA" = Niños que contestan de forma afirmativa a alguna de las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis pero responden de forma negativa a las relacionadas con asma.

Fase escolar "ENFERMO-ASMA" = Niños que contestan de forma afirmativa a alguna de las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

La figura 11 muestra un diagrama de cajas y bigote o *boxplot* donde observamos la distribución del FeNO por categorías, según la división de los niños en escolares sanos, enfermos de rinitis sin asma o enfermos de asma con/sin rinitis por cuestionario y enfermos con rinitis alérgica o asma alérgica por diagnóstico médico.

5.3.2. CUESTIONARIO DE SIBILANCIAS (Q1) Y MEDICIÓN DE FeNO

5.3.2.1. FASE ESCOLAR

El 21,4% de los niños estudiados refería haber tenido sibilancias alguna vez en su vida. Este porcentaje era menor si la pregunta hacía referencia a haberlos tenido en el último año. Esta segunda pregunta se diseñó para evitar sesgos de recuerdo. La prevalencia de asma estimada según las respuestas a esta pregunta sería del 15,8% en la muestra estudiada.

La pregunta sobre la frecuencia de presentación de los síntomas nos aproxima a la gravedad del asma. La observación más frecuente era que los niños que habían padecido clínica de pitos y sibilantes, los últimos 12 meses, la habían presentado de forma esporádica, teniendo entre uno y tres episodios al año (52 niños). Solamente 3 niños del total de la muestra referían la clínica descrita con elevada frecuencia, más de 12 episodios en el último año (un episodio al mes o más). Los 21 niños restantes presentaban entre 4 y 12 episodios al año. Al preguntarles sobre la intensidad de la clínica, solamente el 2% de los niños de la muestra escolar se despertaba una o más noches por semana. Un 5% de los niños refería que la intensidad de sus síntomas había sido tan importante como para que cada dos palabras seguidas se tuvieran que parar a respirar.

Las dos siguientes preguntas hacen referencia a posibles formas de presentación del asma. Cuando relacionábamos los sibilantes o pitos con la realización de ejercicio físico, una cuarta parte de la población escolar contestaba afirmativamente. La proporción de niños que habían presentado tos seca por la noche, distinta a la tos de un resfriado, como se les explicó en los colegios, fue todavía mayor del 31%.

Como ya expuso la Dra. Segura en su tesis doctoral⁹⁸, de los 466 niños del total, fueron 118 los que se clasificaron como “asmáticos” según el cuestionario ISAAC, aunque el término correcto sería sospecha clínica de asma. Estos 118 niños representan el 25,3%, como se observa en la tabla 17,

son los niños que contestaron afirmativamente a una de las dos preguntas o a las dos: ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? y ¿Alguna vez has tenido asma?

Tabla 17. Prevalencia de asma en la muestra escolar⁹⁸

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Perdidos	“NO ASMA”	348	74,4	74,7
	“ASMA”	118	25,2	25,3
	Total	466	99,6	100,0
	Sistema	2	,4	
	Total	468	100,0	

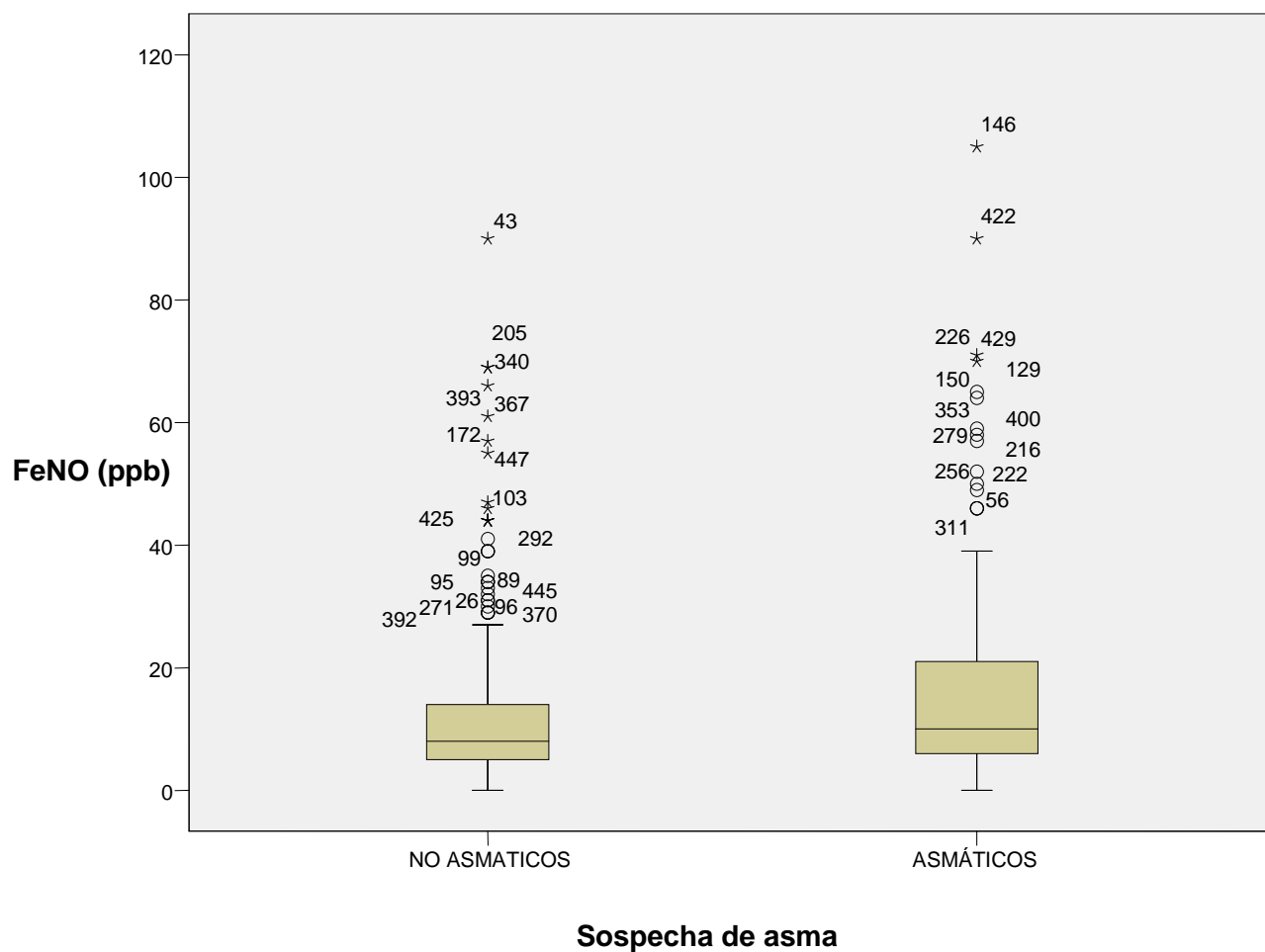
Estudiamos la relación existente entre la medición de óxido nítrico en el grupo de asmáticos y no asmáticos (según el cuestionario) comparando las medias en ambos grupos mediante la prueba de la U de Mann Whitney. La media obtenida del valor del óxido nítrico en aire espirado en asmáticos es significativamente mayor que en los no asmáticos ($p=0,029$).

Tabla 18. Muestra escolar. Valores de FeNO en asmáticos y no asmáticos (según cuestionario)

	Asma	N	Media	Mediana	Desviación típica
FeNO	No	347	11,39	8	12,424
	Si	117	17,37	10	20,204

$p=0,029$ (Prueba de la U de Mann Whitney)

Figura 12. Muestra escolar. FeNO en asmáticos y no asmáticos (según cuestionario)



Si valoramos como asmáticos a los niños que refieren haber presentado exclusivamente sibilantes o pitos los últimos 12 meses (Tabla 19), resultan de nuevo significativas las diferencias en la medición de FeNO.

Tabla 19. Valores de FeNO en escolares con sibilantes o pitos en los últimos 12 meses

¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?	N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido nítrico exhalado No	393	11,55	8	13,134
Sí	73	19,78	11	21,223

p=0,002 (Prueba de la U de Mann Whitney)

5.3.2.2. FASE CONSULTA

Realizamos la descripción del cuestionario de síntomas de asma en los niños de la consulta. Un 46,7% de los niños con rinitis habían presentado sibilancias alguna vez en su vida. Todos los niños asmáticos las habían tenido en alguna ocasión.

Tabla 20. ¿Alguna vez en tu vida has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	No	368	78,6
	Si	100	21,4
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	No	16	53,3
	Si	14	46,7
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	Si	30	100,0

Tabla 21. ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	No	394	84,2
	Si	74	15,8
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	No	30	100,0
Fase consulta asma	No	1	3,3
	Si	29	96,7
	Total	30	100,0

La pregunta acerca del número de “ataques de silbidos” nos hace referencia a la frecuencia del asma. Como podemos observar en la tabla 22, el 50% de los niños con asma de la consulta presentaron entre 1 y 3 ataques en el último año, el 23,3% presentaron entre 4 y 12; y el mismo porcentaje más de 12 episodios.

Tabla 22. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos 12 meses?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	Ninguno	392	83,8
	Entre 1 y 3	52	11,1
	Entre 4 y 12	21	4,5
	Más 12	3	,6
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	Ninguno	30	100,0
Fase consulta asma	Ninguno	1	3,3
	Entre 1 y 3	15	50,0
	Entre 4 y 12	7	23,3
	Más 12	7	23,3
	Total	30	100,0

Al preguntarles sobre la intensidad de la clínica, observamos que el 20% de los niños con asma de la consulta se despertaba una o más noches por semana. Un 13,3% de los niños del total refería que la intensidad de sus síntomas había sido tan importante como para que cada dos palabras seguidas se tuvieran que parar a respirar.

Tabla 23. ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	Nunca	429	91,7
	Menos de una noche por semana	30	6,4
	Una o más noches por semana	9	1,9
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	Nunca	30	100,0
Fase consulta asma	Nunca	8	26,7
	Menos de una noche por semana	16	53,3
	Una o más noches por semana	6	20,0
	Total	30	100,0

Tabla 24. Durante los últimos 12 meses, los pitidos que has tenido en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas te hayas tenido que parar a respirar?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	No	443	94,7
	Si	23	4,9
	Perdidos	2	,4
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	No	30	100,0
Fase consulta asma	No	26	86,7
	Si	4	13,3
	Total	30	100,0

La proporción de niños con asma de la consulta que habían presentado pitos tras realizar ejercicio físico fue de un 70% (Tabla 25). La pregunta que hace referencia a tos seca por la noche, distinta a la tos de un resfriado, como se les explicó, fue también muy elevada, del 73,3% (Tabla 26).

Tabla 25. En los últimos 12 meses, ¿has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	No	353	75,4
	Si	115	24,6
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	No	29	96,7
	Si	1	3,3
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	No	9	30,0
	Si	21	70,0
	Total	30	100,0

Tabla 26. En los últimos 12 meses, ¿has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	No	321	68,6
	Si	147	31,4
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	No	14	46,7
	Si	16	53,3
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	No	8	26,7
	Si	22	73,3
	Total	30	100,0

En la muestra consulta no utilizamos la positividad en preguntas del cuestionario para hacer el diagnóstico de asma porque son niños que ya están diagnosticados. Al realizar el estudio descriptivo observamos que las medidas de tendencia central de la fracción exhalada de óxido nítrico son mucho más elevadas en los niños de la consulta que en los escolares con asma según el cuestionario con diferencias estadísticamente significativas como podemos observar en la tabla 27.

Tabla 27. Valores de FeNO en niños con síntomas de asma

Fracción de óxido nítrico exhalado	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Rango promedio	Suma de rangos
Consulta asma	30	52,37	43	37,658	116,73	3502,00
Escolar asma	118	14,28	9,50	16,608	63,76	7524,00

p<0,0001 (Test de la U de Mann Whitney)

5.3.3. CUESTIONARIO DE RINITIS (Q2) Y VALORES DE FeNO

5.3.3.1. FASE ESCOLAR

Más de la mitad de los niños (52,4%) contestó que sí al preguntarles sobre si alguna vez había tenido clínica de rinitis sin que coincidiera con un proceso catarral. Al especificarles si habían presentado clínica de rinitis en el último año, el número de niños que respondían afirmativamente descendía al 39,7%, lo que nos induce a pensar que es una respuesta más fiable, ya que evita el sesgo de recuerdo. Más de un 15% de los niños refería que presentaban clínica de conjuntivitis acompañante.

En la pregunta que hace referencia a la calidad de vida (¿cuánto interfirieron estos problemas con tu vida diaria en clase, juegos, deporte, dormir...?), de los 189 niños que presentaban síntomas de rinitis, solamente en 5 niños la rinitis interfería mucho en su vida diaria. A un 40,2% de los niños les interfería algo, un 9,5% moderadamente y el 47,6% contestaron que no les molestaba mucho. Un total de 279 niños no contestaron a esta pregunta, porque no presentaban sintomatología nasal.

La pregunta ¿Has tenido alguna vez fiebre del heno? Es la que sin duda explicamos en mayor número de ocasiones porque nos parecía más difícil de comprender. La prevalencia de rinitis alérgica obtenida a partir de las respuestas a esta pregunta fue del 17,8%.

De los 466 niños del total, fueron 222 los que se clasificaron como niños con sospecha de rinitis (47,6%). Son los niños que contestaron afirmativamente a una de las dos preguntas o a las dos: ¿Has tenido problemas de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses? y ¿Has tenido alguna vez fiebre del heno?

Estudiamos la relación existente entre la medición de óxido nítrico en el grupo escolar con sospecha de rinitis y no rinitis (según el cuestionario). Las medidas de tendencia central de FeNO no son significativamente mayores en los niños con sospecha de rinitis que en los niños sin sospecha de rinitis (Tabla 28).

Tabla 28. Valores de FeNO en niños con y sin sospecha de rinitis

	Rinitis	N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido	No	245	11,48	8	13,219
nítrico exhalado	Sí	220	14,28	9,50	16,608

p=0,078 (Prueba de la U de Mann Whitney)

También estudiamos la relación existente entre la medición de óxido nítrico en el grupo de rinitis y no rinitis que cumple la condición de tener las preguntas referentes a asma negativas (niños no asmáticos).

La media obtenida del valor del óxido nítrico en aire espirado en niños con rinitis es algo mayor que en niños sin rinitis pero esta diferencia no es significativa (p=0,271).

Tabla 29. Valores de FeNO en niños con y sin rinitis del grupo de no asmáticos

	Rinitis	N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido	No	212	11,12	8	12,574
nítrico exhalado	Sí	134	11,67	9	12,174

p=0,271 (Prueba de la U de Mann Whitney)

La medición de óxido nítrico en el grupo de rinitis y no rinitis que cumple la condición de tener las preguntas referentes a asma positivas (niños asmáticos) no presenta diferencias significativas (p=0,734). Los valores de FeNO obtenidos en niños con rinitis son ligeramente mayores que en niños sin rinitis.

Tabla 30. Valores de FeNO en niños con y sin rinitis del grupo de asmáticos

	Rinitis	N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido	No	32	14,19	10	17,005
nítrico exhalado	Sí	86	18,35	10	21,244

p=0,734 (Prueba de la U de Mann Whitney)

Si valoramos la pregunta que contestan los niños acerca de conjuntivitis con la pregunta ¿Han ido acompañados estos problemas de nariz con prurito acuoso (picor y lagrimeo de ojos)? Son muchos menos niños los que contestan

afirmativamente y resultan de nuevo no significativas las diferencias encontradas en la medición de óxido nítrico.

Tabla 31. Valores de FeNO en niños con clínica nasal y ocular

¿Han ido acompañados estos problemas de nariz con prurito acuoso?		N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido	No	394	12,26	8	14,569
*nitrógeno exhalado	Sí	71	16,10	10	16,863

p=0,062 (Prueba de la U de Mann Whitney)

5.3.3.2. FASE CONSULTA

Hemos observado que el 90% de los niños diagnosticados de asma en la consulta contestaba que sí al preguntarles sobre si alguna vez había tenido clínica de rinitis sin que coincidiera con un proceso catarral. Al especificarles si habían presentado clínica de rinitis el último año, el número de niños que respondían afirmativamente descendía al 80%. El 100% de los niños diagnosticados de rinitis en la consulta responden afirmativamente a ambas preguntas. Al preguntar si se acompañan de conjuntivitis las cifras descienden a 86,7% en los niños diagnosticados de rinitis y a 66,7% en los niños con diagnóstico de asma.

Tabla 32. ¿Has tenido alguna vez un problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	No	223	47,6
	Si	245	52,4
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	Si	30	100,0
Fase consulta asma	No	3	10,0
	Si	27	90,0
	Total	30	100,0

Tabla 33. ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	No	282	60,3
	Si	186	39,7
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	Si	30	100,0
Fase consulta asma	No	6	20,0
	Si	24	80,0
	Total	30	100,0

Tabla 34. ¿Han ido acompañados estos problemas de nariz, con prurito acuoso (picor y lagrimeo de los ojos)?

		Frecuencia	Porcentaje
Fase escolar	No	395	84,4
	Si	72	15,4
	Perdidos	1	,2
	Total	468	100,0
Fase consulta rinitis	No	4	13,3
	Si	26	86,7
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	No	10	33,3
	Si	20	66,7
	Total	30	100,0

En la pregunta que hace referencia a la calidad de vida (¿cuánto interfirieron estos problemas con tu vida diaria en clase, juegos, deporte, dormir...?), podemos encontrar que a la mayoría de los niños diagnosticados de rinitis en la consulta les molesta moderadamente/bastante (46,7%) y de los asmáticos que tienen rinitis el 54,2% les molesta moderadamente/bastante.

Tabla 35. Durante los últimos 12 meses, ¿cuánto interfirieron estos problemas con tu vida diaria (en clase, juegos, deporte, dormir...)?

		Frecuencia	Porcentaje Válido
Fase escolar	No mucho	90	47,6
	Algo	76	40,2
	Moderadamente	18	9,5
	Mucho	5	2,6
	Total	189	100,0
	Perdidos/No rinitis	279	
	Total	468	
Fase consulta rinitis	No mucho	6	20,0
	Algo	7	23,3
	Moderadamente	14	46,7
	Mucho	3	10,0
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	No mucho	7	29,2
	Algo	3	12,5
	Moderadamente	13	54,2
	Mucho	1	4,2
	Total	24	100,0
	Perdidos/No rinitis	6	
	Total	30	

En la siguiente tabla (Tabla 36) es el médico el que clasificó según la guía ARIA los síntomas que presentaban los niños de la consulta, por eso en la fase escolar estos son datos perdidos o no aplicables. Como podemos observar, la mayoría de los niños con rinitis (86,7%) presentan una rinitis moderada-grave persistente y de los niños con asma también (70,8%). No hubo ningún paciente con rinitis intermitente moderada-severa.

Tabla 36. Clasificación rinitis ARIA

		Frecuencia	Porcentaje Válido
Fase escolar	No aplicable	468	100,0
Fase consulta rinitis	Leve-Intermitente	2	6,7
	Leve-Persistente	2	6,7
	Moderada-Grave Persistente	26	86,7
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	Leve-Intermitente	1	4,2
	Leve-Persistente	6	25,0
	Moderada-Grave Persistente	17	70,8
	Total	24	100,0
	Perdidos	6	
Total		30	

Las respuestas afirmativas a la pregunta de “¿has tenido alguna vez fiebre del heno?” han sido del 86,7% en niños asmáticos de la consulta y del 100% en los niños con rinitis de la consulta. Es cierto que es la pregunta que más dudas presentó y hubo que explicarla en numerosas ocasiones tanto en los colegios como en la propia consulta.

Tabla 37. ¿Has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?

		Frecuencia	Porcentaje Válido
Fase escolar	No	384	82,2
	Si	83	17,8
	Total	467	100,0
	Perdidos	1	
	Total	468	
Fase consulta rinitis	Si	30	100,0
Fase consulta asma	No	4	13,3
	Si	26	86,7
	Total	30	100,0

Añadimos al cuestionario sobre rinitis del estudio ISAAC una pregunta que hacía referencia a la posibilidad de presentar un síndrome de alergia oral tras la ingesta de algún alimento.

Tabla 38. ¿Te pica la lengua, los labios o el paladar al comer algún alimento?

		Frecuencia	Porcentaje Válido
Fase escolar	No	371	79,4
	Si	96	20,6
	Total	467	100,0
	Perdidos	1	
	Total	468	
Fase consulta rinitis	No	26	86,7
	Si	4	13,3
	Total	30	100,0
Fase consulta asma	No	23	76,7
	Si	7	23,3
	Total	30	100,0

En la fase consulta, estudiamos la medición de óxido nítrico en el grupo de rinitis, la media obtenida es de 28,30 ppb y la mediana de 25,50ppb. Si lo comparamos con los valores de FeNO de los niños de las escuelas con sospecha de rinitis por el cuestionario ISAAC, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Tabla 39. Valores de FeNO en niños con síntomas de rinitis

Fracción de óxido nítrico exhalado	N	Media	Mediana	Desviación típ.
Consulta rinitis	30	28,30	25,50	16,234
Escolar rinitis	220	14,28	9,50	16,608

Tabla 40. Rangos

Clase de muestra		N	Rango promedio	Suma de rangos
Fracción de óxido nítrico exhalado	Escolar rinitis	220	116,69	25672,50
	Consulta rinitis	30	190,08	5702,50
	Total	250		

$p < 0,0001$ (Test de la U de Mann Whitney)

5.3.4. CUESTIONARIO DE ECZEMA (Q3) Y VALORES DE FeNO

5.3.4.1. FASE ESCOLAR

De esta muestra fueron 119 los clasificados como niños con eccema atópico. Fueron los escolares que contestaron afirmativamente a una de las dos preguntas o a las dos: ¿Has tenido ese sarpullido pruriginoso en los últimos 12 meses? y ¿Alguna vez has tenido eccema?

Al estudiar los niños que tienen eccema en el grupo de asmáticos y no asmáticos⁹⁸, se observó que las diferencias eran estadísticamente significativas y que el eccema está presente con mayor frecuencia en los niños con asma como vemos en la tabla 41.

Tabla 41. Tabla de contingencia (Eccema-Asma)⁹⁸

		NO ASMATICOS	ASMÁTICOS	TOTAL
SIN ECCEMA	Recuento	253	62	315
	% de eccema	80,3%	19,7%	100%
	% asma	73,1%	53%	68%
CON ECCEMA	Recuento	93	55	148
	% de eccema	62,8%	37,2%	100%
	% de asma	26,9%	47%	32%
TOTAL	Recuento	346	117	463
	% de eccema	74,7%	25,3%	100%
	% de asma	100%	100%	100%

p<0,0001 (Prueba de Chi cuadrado)

Estudiamos la relación existente entre la medición de óxido nítrico en el grupo de eccema y no eccema (según el cuestionario). Las medidas de tendencia central obtenidas del valor del óxido nítrico en aire espirado en niños con eccema son ligeramente mayores que en los niños sin eccema pero los resultados no son estadísticamente significativos (p=0,142).

Tabla 42. Valores de FeNO en niños con sospecha de eccema atópico

Eccema atópico		N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	314	12,10	8,50	14,397
	Sí	149	14,40	9	16,103

p=0,142 (Test de la U de Mann Whitney)

5.3.4.2. FASE CONSULTA

En esta muestra también estudiamos la relación existente entre la medición de óxido nítrico en el grupo de eccema y no eccema (según respondieron las preguntas de eccema del cuestionario).

Las medidas de tendencia central obtenidas del valor del óxido nítrico en aire espirado en niños con eccema tanto en la muestra de niños con rinitis como en la de asma no presenta diferencias estadísticamente significativas (tablas 43 y 44).

Tabla 43. Valores de FeNO en niños con rinitis y sospecha de eccema atópico

Eccema atópico		N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	24	29,50	26,50	17,263
	Sí	6	23,50	21,50	11,095

p=0,406 (Test de la U de Mann Whitney)

Tabla 44. Valores de FeNO en niños con asma y sospecha de eccema atópico

Eccema atópico		N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	16	52,56	46	33,315
	Sí	14	52,14	37,50	43,391

p=0,370 (Test de la U de Mann Whitney)

Lo que nos parece más interesante de este apartado, es la diferencia en el porcentaje de niños con sospecha de eccema atópico en los diagnosticados de asma en la consulta, (46% de la muestra: 14 de 30) al compararlos con los diagnosticados de rinitis (20% de la muestra: 6 de 30). El porcentaje de eccema en asmáticos en la consulta (46%) es muy similar al que tenemos en la muestra escolar (47%).

5.3.5. CUESTIONARIO AMBIENTAL (Q4) Y VALORES DE FeNO

5.3.5.1. FASE ESCOLAR

La primera pregunta del segundo cuestionario hace referencia a la historia familiar de asma (¿Tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?). Hemos estudiado la relación entre el óxido nítrico y los citados antecedentes sin hallar diferencias significativas.

Tabla 45. Valores de FeNO en niños con historia familiar de asma

Historia familiar de asma		N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	365	12,29	9	13,487
	Si	101	14,82	9	19,367

p=0,684 (Prueba de la U de Mann Whitney)

La segunda pregunta hace referencia al tabaquismo pasivo con la pregunta ¿Fuma alguien de tu casa?. La medición de óxido nítrico es algo menor en los niños que padecen tabaquismo pasivo (12,64) pero la diferencia no es significativa (p=0,391).

Tabla 46. Valores de FeNO en niños con tabaquismo pasivo

Tabaquismo pasivo		N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	192	13,12	9	14,267
	Si	274	12,64	8	15,468

p=0,391 (Prueba de la U de Mann Whitney)

La tercera pregunta hace referencia al contacto con animales, presentando los niños que contactan con animales valores ligeramente más elevados, sin ser diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 47. Valores de FeNO en niños con animales domésticos

Contacto con animales		N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	223	12,66	8	16,290
	Si	243	13,00	9	13,682

p=0,100 (Prueba de la U de Mann Whitney)

La pregunta que hace referencia a la presencia de humedad en el domicilio con la pregunta ¿En tu casa hay humedad, manchas en la pared de moho?, no ha presentado diferencias significativas en la medición de FeNO.

Tabla 48. Valores de FeNO en niños con humedad en el domicilio

Humedad en domicilio		N	Media	Mediana	Desviación típica
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	438	12,81	9	15,122
	Si	28	13,25	11	12,589

p=0,500 (Prueba de la U de Mann Whitney)

5.3.5.2. FASE CONSULTA

La primera pregunta del cuestionario ambiental es acerca de la historia familiar de asma (¿Tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?). Al igual que en la muestra escolar, las diferencias no son significativas en la muestra de rinitis y tampoco en la muestra de asma (tablas 49 y 50).

Tabla 49. Valores de FeNO en niños con historia familiar de asma en la fase consulta:

Niños diagnosticados de rinitis

Historia familiar de asma		N	Media	Mediana	Desviación típ.
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	21	27,14	27	12,167
	Si	9	31,00	22	23,948

p = 0,821 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 50. Valores de FeNO en niños con historia familiar de asma en la fase consulta:

Niños diagnosticados de asma

Historia familiar de asma		N	Media	Mediana	Desviación típ.
Fracción de óxido nítrico exhalado	No	15	51,80	37	42,513
	Si	15	52,93	55	33,608

p=0,648 (test U de Mann-Whitney)

La segunda pregunta del cuestionario ambiental es sobre el tabaquismo pasivo que pueden padecer los niños (¿Fuma alguien de tu casa?).

Las diferencias no son significativas en la muestra de rinitis y tampoco en la muestra de asma (tablas 51 y 52).

**Tabla 51. Valores de FeNO en niños con tabaquismo pasivo en la fase consulta:
Niños diagnosticados de rinitis**

Tabaquismo pasivo	N	Media	Mediana	Desviación típ.
Fracción de óxido nítrico exhalado No	13	26,69	26	11,672
Si	17	29,53	22	19,281

p=0,933 (test U de Mann-Whitney)

**Tabla 52. Valores de FeNO en niños con tabaquismo pasivo en la fase consulta:
Niños diagnosticados de asma**

Tabaquismo pasivo	N	Media	Mediana	Desviación típ.
Fracción de óxido nítrico exhalado No	12	49,17	40	36,341
Si	18	54,50	46	39,402

p=0,816 (test U de Mann-Whitney)

La tercera pregunta del cuestionario ambiental es sobre el contacto con animales en el domicilio. Las diferencias no son significativas en la muestra de rinitis y tampoco en la muestra de asma (tablas 53 y 54).

**Tabla 53. Valores de FeNO en niños con animales domésticos en la fase consulta:
Niños diagnosticados de rinitis**

Contacto con animales	N	Media	Mediana	Desviación típ.
Fracción de óxido nítrico exhalado No	22	29,05	25	17,654
Si	8	26,25	26,50	12,256

p=0,963 (test U de Mann-Whitney)

**Tabla 54. Valores de FeNO en niños con animales domésticos en la fase consulta:
Niños diagnosticados de asma**

Contacto con animales	N	Media	Mediana	Desviación típ.
Fracción de óxido nítrico exhalado No	22	51,73	43	36,340
Si	8	54,13	46	43,685

p=0,981 (test U de Mann-Whitney)

La siguiente pregunta del cuestionario ambiental es si el niño tiene humedad en el domicilio. Ningún niño del grupo de rinitis contestó afirmativamente y fueron muy pocos los asmáticos que lo hicieron. Las diferencias no son significativas (tablas 55 y 56).

**Tabla 55. Valores de FeNO en niños con humedad en el domicilio en la fase consulta:
Niños diagnosticados de rinitis**

Humedad en domicilio		N	Media	Mediana	Desviación típ.
Fracción de óxido nitrítico exhalado	No	30	28,30	25,50	16,234
	Si	0			

**Tabla 56. Valores de FeNO en niños con humedad en el domicilio en la fase consulta:
Niños diagnosticados de asma**

Humedad en domicilio		N	Media	Mediana	Desviación típ.
Fracción de óxido nitrítico exhalado	No	28	53,07	43	37,910
	Si	2	42,50	42,50	45,962

p=0,708 (test U de Mann-Whitney)

5.3.6. PRUEBAS CUTÁNEAS Y VALORES DE FeNO

5.3.6.1. FASE ESCOLAR

En la tabla 57 exponemos los resultados (presentados por la Dra. Segura⁹⁸) de las pruebas cutáneas de la muestra escolar. Para realizar las pruebas cutáneas (prick test) se utilizaron los aeroalergenos más relevantes en nuestro entorno, como se ha descrito previamente (pólenes, hongo *Alternaria*, ácaros y epitelio de gato y de perro).

La hipersensibilidad al polen de gramíneas está presente en 111 niños, que constituyen un 23% de la muestra, siendo la sensibilización más frecuente, seguida de la hipersensibilidad al polen de olivo que es del 18%.

La prueba cutánea positiva a hongo *Alternaria*, cuya sensibilización es mucho más importante en niños que en adultos, está presente en 71 niños (15%), seguida por el polen de *Salsoia*, positivo en 62 niños (13%).

En el 10% de la muestra (48 niños) la prueba cutánea a epitelio de gato fue positiva; también en esa proporción es positiva la prueba para polen de ciprés (47 niños) y para los ácaros (positivos en 46 niños).

La prueba cutánea para polen de plátano de sombra es positiva en 37 niños (8%). La prueba cutánea para epitelio de perro es positiva en menos niños que la de gato, en un 7% (32 niños), pese a que en la muestra estudiada el número de niños que tenían perro en casa era claramente superior al que tenía gato.

En último lugar, como cabría esperar, la prueba cutánea para el polen de *Parietaria* es positiva solamente en 28 niños, 6% del total.

El 39,1% de los niños tiene al menos una prueba cutánea positiva.

Tabla 57. Pruebas cutáneas en la muestra escolar⁹⁸

ALERGENO	N	TOTAL %
Prueba cutánea positiva a gramíneas	108	23,2%
Prueba cutánea positiva a olivo	83	17,8%
Prueba cutánea positiva a <i>Alternaria</i>	69	14,8%
Prueba cutánea positiva a <i>Salsoia</i>	60	12,9%
Prueba cutánea positiva a gato	48	10,3%
Prueba cutánea positiva a ciprés	46	9,9%
Prueba cutánea positiva a ácaros	46	9,9%
Prueba cutánea positiva a <i>Platanus</i>	35	7,5%
Prueba cutánea positiva a perro	32	6,9%
Prueba cutánea positiva a <i>Parietaria</i>	27	5,8%

Relación entre la presencia de asma y las pruebas cutáneas.

Las pruebas cutáneas que con más frecuencia resultaron positivas en los asmáticos (niños que responden de forma afirmativa a una o las dos preguntas del cuestionario de sibilancias comentadas anteriormente) fueron las mismas que en la muestra total. En la tabla 58 observamos que en los asmáticos la prueba cutánea positiva más frecuente fue para el polen de gramíneas (34%). El polen de olivo y el hongo *Alternaria* fueron positivos en el 26% de los asmáticos. Las pruebas cutáneas para los tres alérgenos (el polen de gramíneas, el de olivo y el hongo *Alternaria*) están presentes en los pacientes asmáticos en una proporción superior a lo observado en los no asmáticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Como vemos en la tabla 58, el 16% de asmáticos tiene pruebas positivas para polen de *Salsola*, para polen de ciprés y ácaros. En el caso de los ácaros y el polen de ciprés la diferencia en asmáticos con respecto a los no asmáticos fue estadísticamente significativa.

El 13% de los asmáticos tiene pruebas positivas para epitelio de gato y el 11% para polen de plátano. En el 9% de los asmáticos la prueba cutánea es positiva para polen de *Parietaria*. En último lugar, la prueba cutánea para epitelio de perro es positiva solamente en un 8% de los asmáticos.

Tabla 58: Pruebas cutáneas en asmáticos⁹⁸

ALERGENO	NO ASMA (350)	ASMA (118)	TOTAL (468)	p-valor
Prueba cutánea positiva gramíneas	19,6%	33,9%	23,2%	,001
Prueba cutánea positiva a olivo	15%	26,3%	17,8%	,006
Prueba cutánea positiva <i>Alternaria</i>	11%	26,3%	14,8%	,000
Prueba cutánea positiva a <i>Salsola</i>	11,8%	16,1%	12,9%	,230
Prueba cutánea positiva a gato	9,5%	12,7%	10,3%	,319
Prueba cutánea positiva a ciprés	7,8%	16,1%	9,9%	,009
Prueba cutánea positiva a ácaros	7,8%	16,1%	9,9%	,009
Prueba cutánea positiva a <i>Platanus</i>	6,3%	11%	7,5%	,096
Prueba cutánea positiva a perro	6,6%	7,6%	6,9%	,706
Prueba cutánea positiva <i>Parietaria</i>	4,6%	9,3%	5,8%	,058

Como vemos en la tabla 59, en los pacientes asmáticos es más frecuente la presencia de pruebas cutáneas positivas para aeroalergenos, tanto si nos referimos a una sola prueba cutánea positiva como si lo hacemos a dos o más pruebas cutáneas positivas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,00082$) .

Tabla 59: Número de pruebas cutáneas en asmáticos y no asmáticos⁹⁸

		ASMA		Total
		NO	SI	
Pruebas cutáneas negativas	Recuento %	229 66%	54 45,8%	283 60,9%
Una prueba cutánea positiva	Recuento %	41 11,8%	17 14,4%	58 12,5%
Dos pruebas cutáneas positivas	Recuento %	19 5,5%	12 10,2%	31 6,7%
Más de dos pruebas cutáneas positivas	Recuento %	58 16,7%	35 29,7%	93 20%
TOTAL	Recuento %	347 100%	118 100%	465 100%

$p=0,00082$ (prueba de Chi cuadrado)

Relación entre la presencia de rinitis y las pruebas cutáneas.

Las pruebas cutáneas que con más frecuencia resultaron positivas en los pacientes con rinitis (niños que responden de forma afirmativa a una o las dos preguntas del cuestionario de rinitis comentadas anteriormente) fueron las mismas que en la muestra total y las mismas que en los asmáticos. En la tabla 60 observamos que en los pacientes con rinitis, la prueba cutánea positiva más frecuente fue para el polen de gramíneas.

Las pruebas cutáneas positivas para los tres alergenos (el polen de gramíneas, el de olivo y el hongo *Alternaria*) están presentes con la misma frecuencia en los pacientes asmáticos y en los pacientes con rinitis.

Tabla 60: Pruebas cutáneas en rinitis⁹⁸

ALERGENO	RINITIS (222)	TOTAL (468)	p-valor
Prueba cutánea positiva gramíneas	27,5%	23,2%	0,0036
Prueba cutánea positiva a olivo	20,7%	17,8%	> 0,05
Prueba cutánea positiva <i>Alternaria</i>	17,1%	14,8%	> 0,05
Prueba cutánea positiva a <i>Salsola</i>	13,5%	12,9%	> 0,05
Prueba cutánea positiva a gato	12,2%	10,3%	> 0,05
Prueba cutánea positiva a ciprés	11,7%	9,9%	> 0,05
Prueba cutánea positiva a ácaros	11,3%	9,9%	> 0,05
Prueba cutánea positiva a <i>Platanus</i>	9,5%	7,5%	> 0,05
Prueba cutánea positiva a perro	7,2%	6,9%	> 0,05
Prueba cutánea positiva <i>Parietaria</i>	5%	5,8%	> 0,05

p=diferencia estadística entre niños con rinitis y los que no la presentan

Como podemos observar en la tabla 61, al estudiar la medición de la fracción de óxido nítrico exhalado y la positividad de las pruebas cutáneas observamos que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) entre los niños que presentan una o más pruebas cutáneas positivas (mediana FeNO de 12) y los que tienen todas las pruebas cutáneas negativas (mediana FeNO de 7).

Tabla 61: Pruebas cutáneas y FeNO

	Pruebas cutáneas	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Pricks negativos	281	8,40	7	8,448	,504
	Uno o más pricks positivos	185	19,59	12	19,568	1,443

$p=0,0001$ (test U de Mann-Whitney)

Cuando desglosamos la batería de pruebas cutáneas y analizamos una por una las pruebas con la fracción exhalada de óxido nítrico también obtenemos unos datos muy interesantes.

La mediana de FeNO es significativamente mayor cuando la prueba cutánea es positiva al estudiar cada una de las pruebas cutáneas por separado, como podemos observar en las tablas 62 a 71.

Tabla 62. Valores de FeNO y prick de polen de Olivo

	Prick OLIVO	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	381	11,26	8	13,365	,685
	Positivo	85	19,91	12	19,259	2,089

p<0,0001 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 63. Valores de FeNO y prick de polen de Gramíneas

	Prick GRAMÍNEAS	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	355	10,90	8	13,563	,720
	Positivo	111	19,03	12	17,458	1,657

p<0,0001 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 64. Valores de FeNO y prick de polen de *Parietaria*

	Prick PARIETARIA	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	438	12,25	8	14,599	,698
	Positivo	28	22,04	14	17,804	3,365

p<0,0001 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 65. Valores de FeNO y prick de polen de *Salsola*

	Prick SALSOLA	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	404	12,16	8	14,772	,735
	Positivo	61	17,29	12	15,607	1,982

p=0,001 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 66. Valores de FeNO y prick de polen de Platanero

	Prick PLATANERO	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	429	12,26	8	14,626	,706
	Positivo	37	19,59	13	17,342	2,851

p=0,002 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 67. Valores de FeNO y prick de polen de Ciprés

	Prick CIPRÉS	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	419	12,05	8	14,050	,686
	Positivo	47	19,85	12	20,396	2,975

p=0,005 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 68. Valores de FeNO y prick de *Alternaria*

	Prick ALTERNARIA	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	395	10,19	8	11,087	,558
	Positivo	71	27,59	20	23,168	2,749

p<0,0001 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 69. Valores de FeNO y prick de *D.pteronyssinus*

	Prick D.pteronyss.	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	420	11,64	8	13,443	,656
	Positivo	46	23,80	15,50	22,292	3,287

p<0,0001 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 70. Valores de FeNO y prick de Gato

	Prick GATO	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	418	11,56	8	13,747	,672
	Positivo	48	23,96	17	20,002	2,887

p<0,0001 (test U de Mann-Whitney)

Tabla 71. Valores de FeNO y prick de Perro

	Prick PERRO	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fracción de óxido nítrico exhalado	Negativo	434	11,61	8	13,597	,653
	Positivo	32	29,50	25,50	21,723	3,840

p<0,0001 (test U de Mann-Whitney)

Cuando estudiamos el número de pruebas cutáneas y la medición de FeNO encontramos que cuantas más pruebas cutáneas tienen positivas, la medición de FeNO es progresivamente más elevada de forma significativa como podemos observar con la prueba de Kruskal-Wallis (Tablas 72-73 y Figura 13).

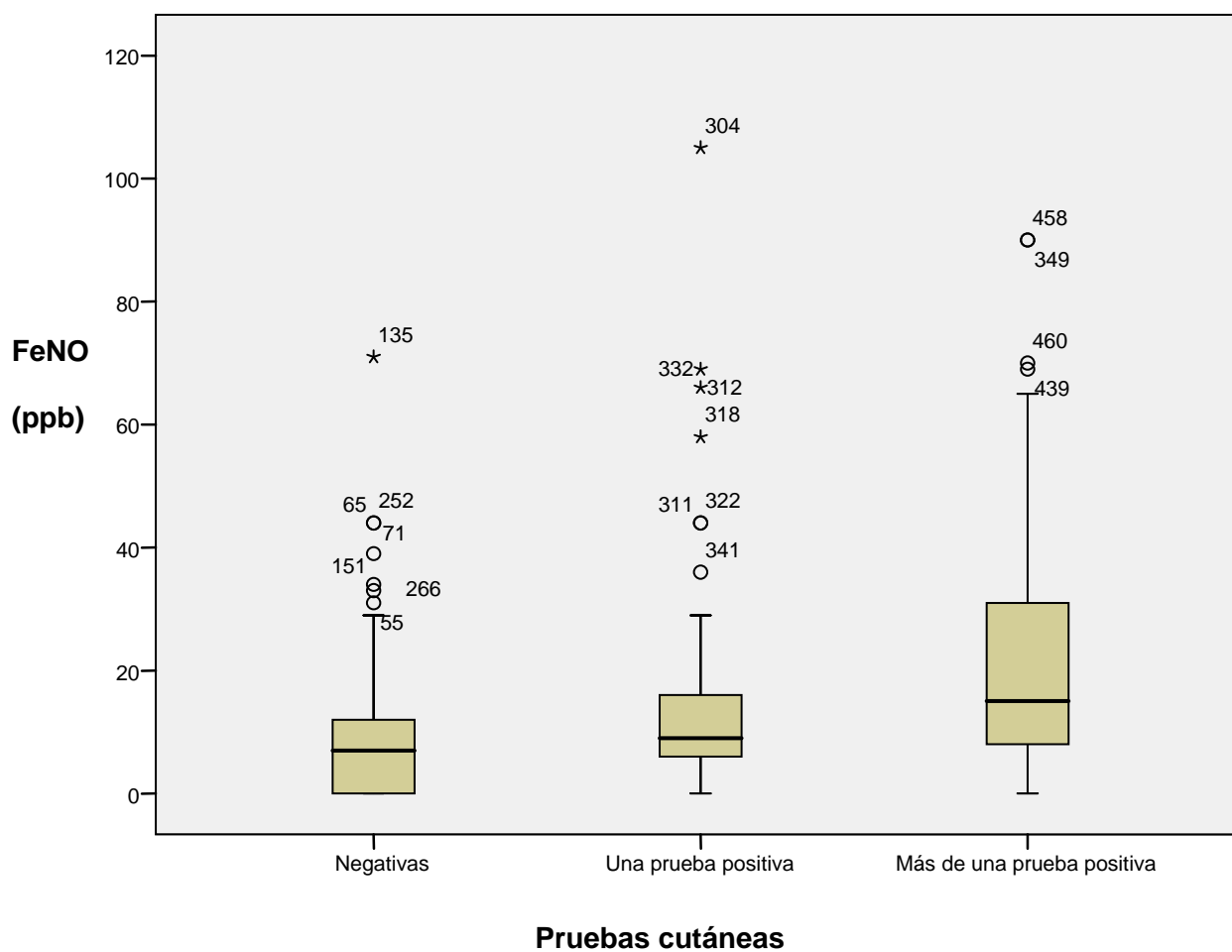
Tabla 72. Valores de FeNO y número de pruebas cutáneas positivas en la muestra escolar

Fracción de óxido nítrico exhalado							
Nº Pruebas cutáneas positivas	N	Media	Mediana	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Ninguna	281	8,40	7	8,448	,504	7,40	9,39
Una positiva	59	15,58	9	19,245	2,506	10,56	20,59
Más de una	126	21,47	15	19,469	1,734	18,04	24,90

Tabla 73. Prueba de Kruskal-Wallis

Clase de muestra		PRUEBAS CUTÁNEAS	N	Rango promedio
FASE ESCOLAR	FeNO	Ninguna	281	197,01
		Una prueba positiva	59	252,62
		Más de una prueba positiva	126	305,92
		Total	466	
		FeNO		
FASE ESCOLAR	Chi-cuadrado	58,883		
	gl	2		
	Sig. asintót.	,000		

Figura 13. Valores de FeNO y número de pruebas cutáneas positivas en la muestra escolar



Esta muestra escolar la dividimos y seleccionamos sólo a los niños y niñas que respondieron de forma negativa a las preguntas del cuestionario referentes a rinitis y/o asma (“niños sanos”). Una vez seleccionada la muestra, estudiamos el número de pruebas cutáneas positivas (ninguna, una prueba positiva o más de una prueba positiva) y las relacionamos con la medición de FeNO. Encontramos, al igual que en el paso anterior, que cuantas más pruebas cutáneas positivas, la medición de FeNO es más elevada siendo una diferencia estadísticamente significativa (Tablas 74-75 y Figura 14).

Tabla 74. Valores de FeNO y número de pruebas cutáneas positivas en los “niños sanos”

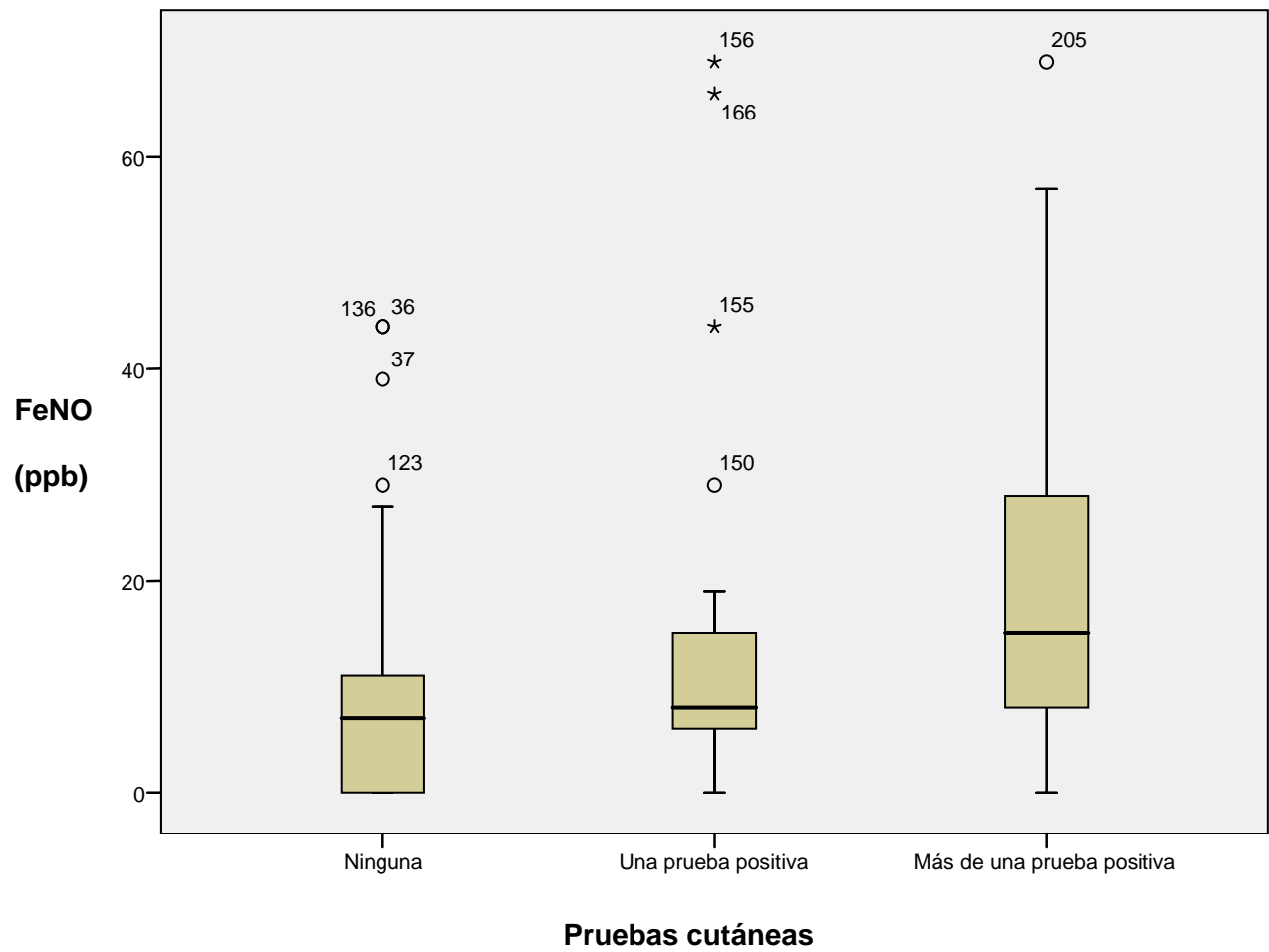
Fracción de óxido nítrico exhalado

Nº de pruebas cutáneas positivas	N	Media	Mediana	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Ninguna	144	7,88	7	8,012	,668	6,56	9,20
Una positiva	25	15,64	8	18,055	3,611	8,19	23,09
Más de una	44	19,57	15	16,367	2,467	14,59	24,54

Tabla 75. Prueba de Kruskal-Wallis

Clase de muestra	PRUEBAS CUTÁNEAS	N	Rango promedio
Niños SANOS de la Fase Escolar	Ninguna	144	92,06
	Una prueba positiva	25	123,12
	Más de una prueba positiva	44	146,75
	Total	213	
	FeNO		
Niños SANOS de la Fase Escolar	Chi-cuadrado	28,885	
	gl	2	
	Sig. asintót.	,000	

Figura 14. FeNO y nº de pruebas cutáneas positivas en los niños “SANOS” (muestra escolar)



Si sólo seleccionamos a los niños que entregaron el cuestionario con respuestas afirmativas a preguntas de rinitis y/o asma (“niños enfermos”) y analizamos las diferencias en los valores de FeNO según el número de pruebas cutáneas positivas, encontramos de nuevo que cuantas más pruebas cutáneas tienen positivas, la medición de FeNO es más elevada (Tablas 76-77 y Figura 15).

Tabla 76. Valores de FeNO y número de pruebas cutáneas positivas en los “niños enfermos”

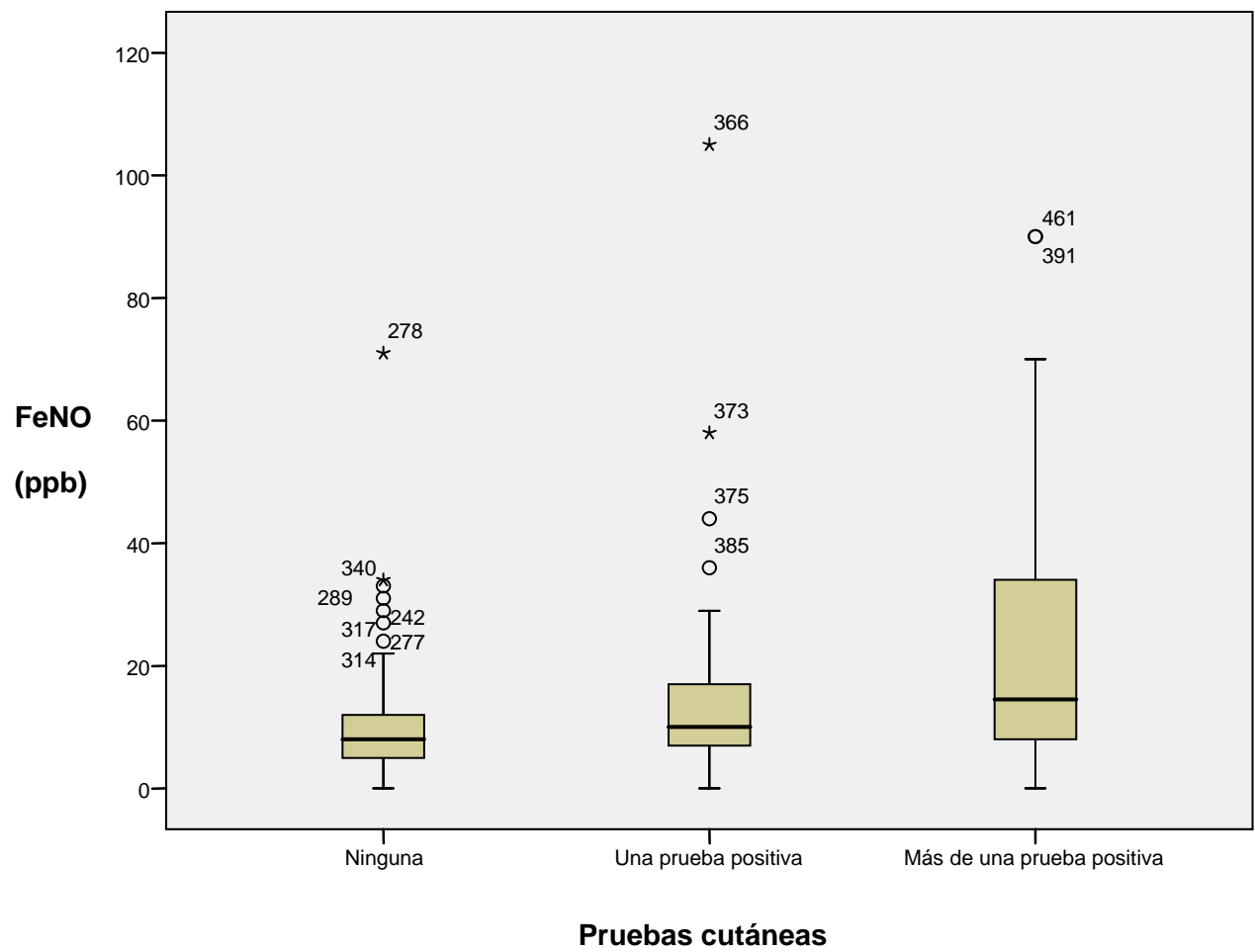
Fracción de óxido nítrico exhalado

Nº de pruebas cutáneas positivas	N	Media	Mediana	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Ninguna	137	8,93	8	8,881	,759	7,43	10,43
Una positiva	33	16,00	10	20,471	3,564	8,74	23,26
Más de una	82	22,49	14,50	20,970	2,316	17,88	27,10

Tabla 77. Prueba de Kruskal-Wallis

Clase de muestra	PRUEBAS CUTÁNEAS	N	Rango promedio
Niños ENFERMOS de la Fase Escolar	Ninguna	137	105,42
	Una prueba positiva	33	132,55
	Más de una prueba positiva	82	159,29
	Total	252	
		FeNO	
Niños ENFERMOS de la Fase Escolar		Chi-cuadrado	28,525
		gl	2
		Sig. asintót.	,000

Figura 15. FeNO y nº de pruebas cutáneas positivas en los niños “ENFERMOS” (muestra escolar)



5.3.6.2. FASE CONSULTA

En la fase consulta todos los niños son atópicos. La tabla 78 muestra los resultados de las pruebas cutáneas con diagnóstico de rinitis. Hemos utilizado la misma batería de aeroalergenos que en los niños de la muestra escolar. La hipersensibilidad al polen de gramíneas está presente en 27 de los 30 niños, que constituye un 90% de la muestra, siendo la sensibilización más frecuente, al igual que en la muestra escolar (Tabla 60) pero con un porcentaje mucho mayor, seguida de la hipersensibilidad al polen de *Salsola* que es del 56,6%. El resto de las frecuencias las encontramos en la tabla.

Tabla 78. Pruebas cutáneas en la muestra de rinitis

ALERGENO	N	TOTAL %
Prueba cutánea positiva a gramíneas	27	90%
Prueba cutánea positiva a olivo	15	50%
Prueba cutánea positiva a <i>Alternaria</i>	11	36,6%
Prueba cutánea positiva a <i>Salsola</i>	17	56,6%
Prueba cutánea positiva a gato	8	26,6%
Prueba cutánea positiva a ciprés	12	40%
Prueba cutánea positiva a ácaros	9	30%
Prueba cutánea positiva a <i>Platanus</i>	10	33,3%
Prueba cutánea positiva a perro	9	30%
Prueba cutánea positiva a <i>Parietaria</i>	6	20%

N= número de niños con prueba cutánea positiva

Las sensibilizaciones más frecuentes en la muestra de niños diagnosticados de asma son al hongo *Alternaria* y al polen de olivo, que están presentes en 16 de los 30 niños, y constituyen un 53,3% de la muestra. Valores muy superiores a los presentados en la muestra escolar (Tabla 58).

Tabla 79. Pruebas cutáneas en la muestra de asma

ALERGENO	N	TOTAL %
Prueba cutánea positiva a gramíneas	15	50%
Prueba cutánea positiva a olivo	16	53,3%
Prueba cutánea positiva a <i>Alternaria</i>	16	53,3%
Prueba cutánea positiva a <i>Salsola</i>	10	33,3%
Prueba cutánea positiva a gato	10	33,3%
Prueba cutánea positiva a ciprés	8	26,6%
Prueba cutánea positiva a ácaros	7	23,3%
Prueba cutánea positiva a <i>Platanus</i>	9	30%
Prueba cutánea positiva a perro	9	30%
Prueba cutánea positiva a <i>Parietaria</i>	5	16,6%

N= número de niños con prueba cutánea positiva

Uno de los criterios de inclusión en el estudio es que los niños de la muestra de la consulta, como hemos explicado en material y métodos, debían estar diagnosticados de rinitis o asma alérgica, por lo tanto los 60 niños tienen al menos una prueba cutánea positiva. En las tablas 80 y 81 se muestran los estadísticos descriptivos según el valor de FeNO y las pruebas cutáneas positivas (una o más de una). No encontramos diferencias significativas en los valores de FeNO tengan los niños una o más pruebas cutáneas positivas.

Tabla 80. Valores de FeNO y número de pruebas cutáneas positivas en los niños con rinitis

Fracción de óxido nítrico exhalado

Nº de pruebas cutáneas positivas	N	Media	Mediana	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Ninguna	0						
Una positiva	6	28,17	25	14,317	5,845	13,14	43,19
Más de una	24	28,33	25,50	16,962	3,462	21,17	35,50

p=0,959 (prueba de Kruskal-Wallis)

Tabla 81. Valores de FeNO y número de pruebas cutáneas positivas en los niños asmáticos

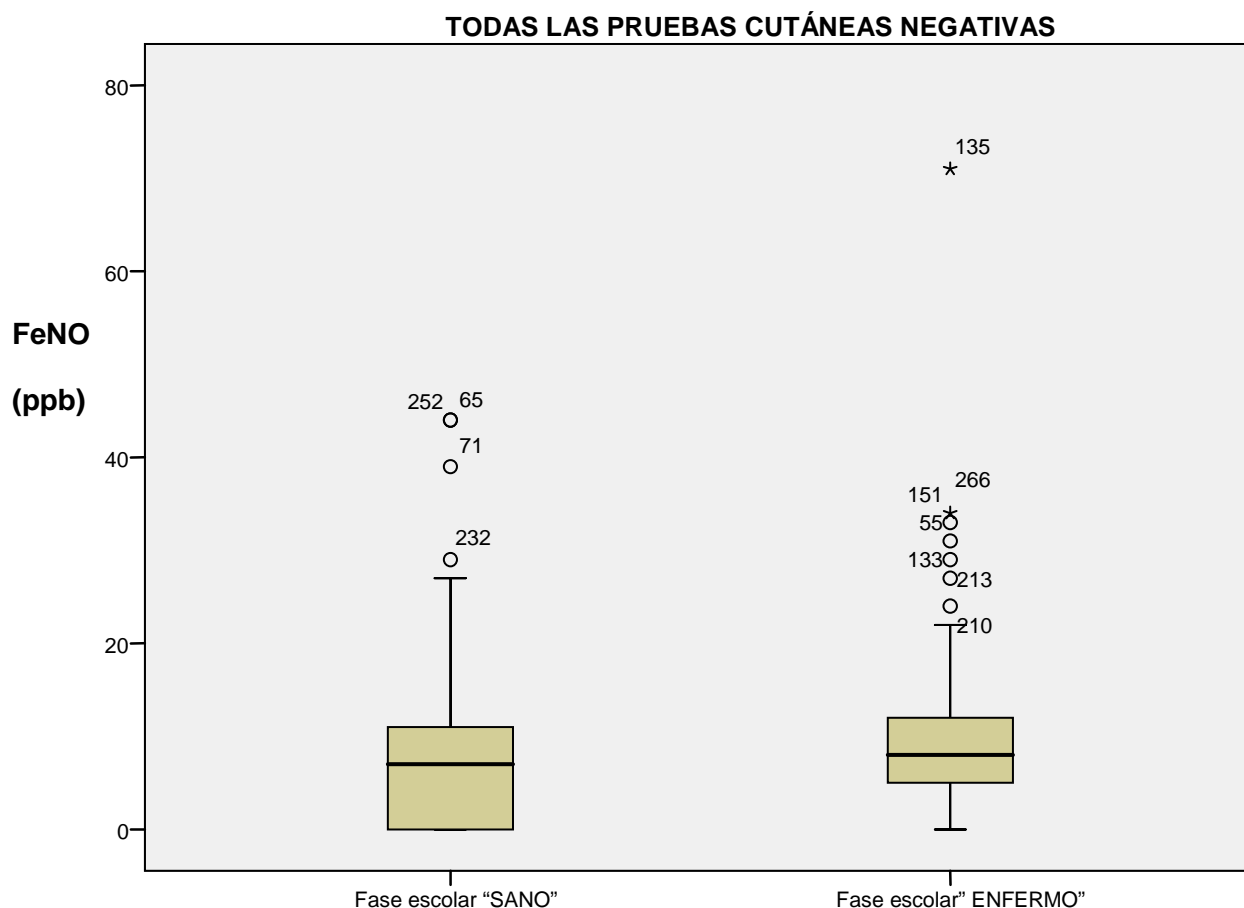
Fracción de óxido nítrico exhalado

Nº de pruebas cutáneas positivas	N	Media	Mediana	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Ninguna	0						
Una positiva	8	45,25	46	25,212	8,914	24,17	66,33
Más de una	22	54,95	43	41,475	8,842	36,57	73,34

p=0,944 (prueba de Kruskal-Wallis)

En las figuras 16 a 18 podemos observar los valores de FeNO según el resultado de las pruebas cutáneas en todos los subgrupos a estudio de nuestro proyecto: escolares sanos, escolares enfermos, niños con rinitis y niños con asma.

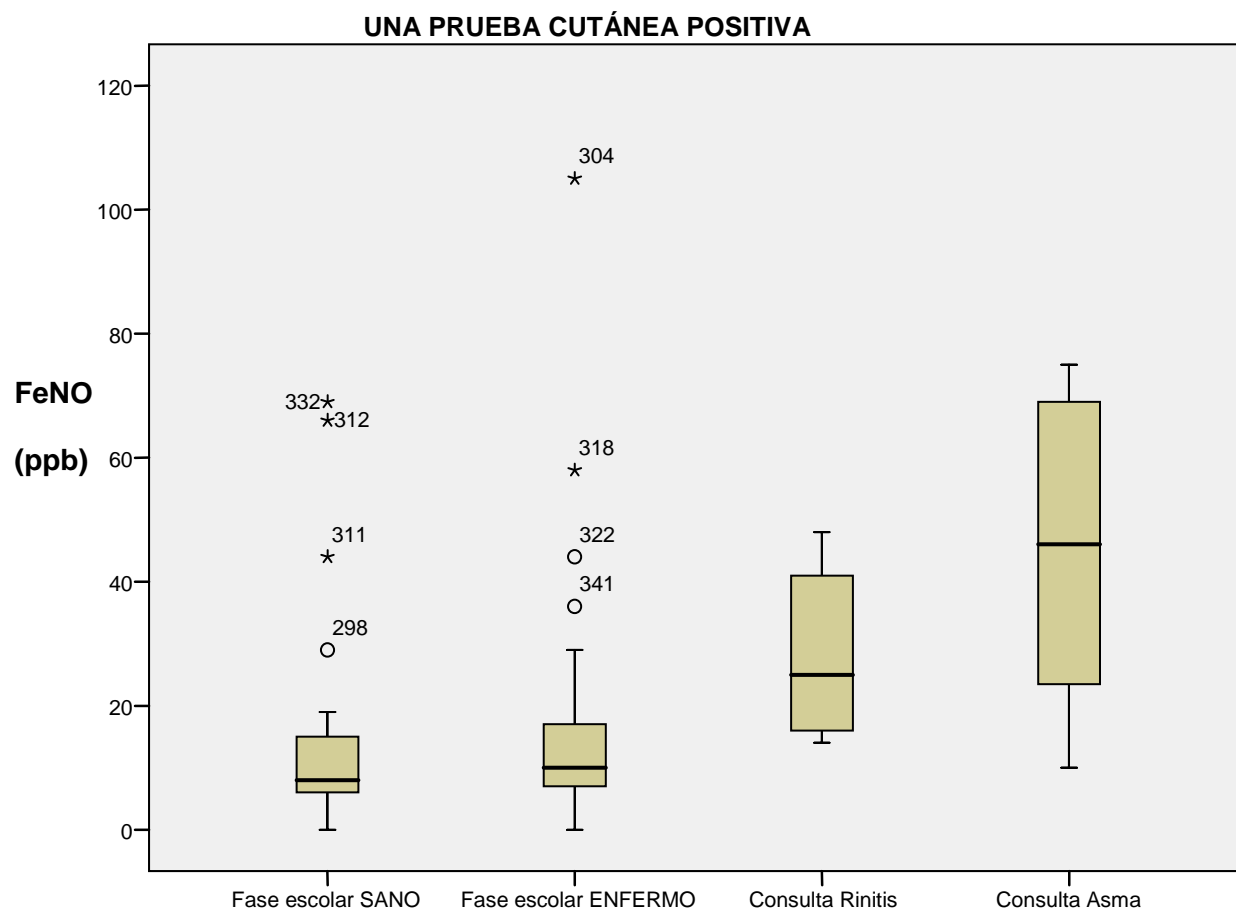
Figura 16. Medición de FeNO en todos los niños que presentan pruebas cutáneas negativas



Fase escolar "SANO" = Niños que contestan de forma negativa a las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

Fase escolar "ENFERMO" = Niños que contestan de forma afirmativa a alguna de las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

Figura 17. Medición de FeNO en todos los niños que presentan una prueba cutánea positiva



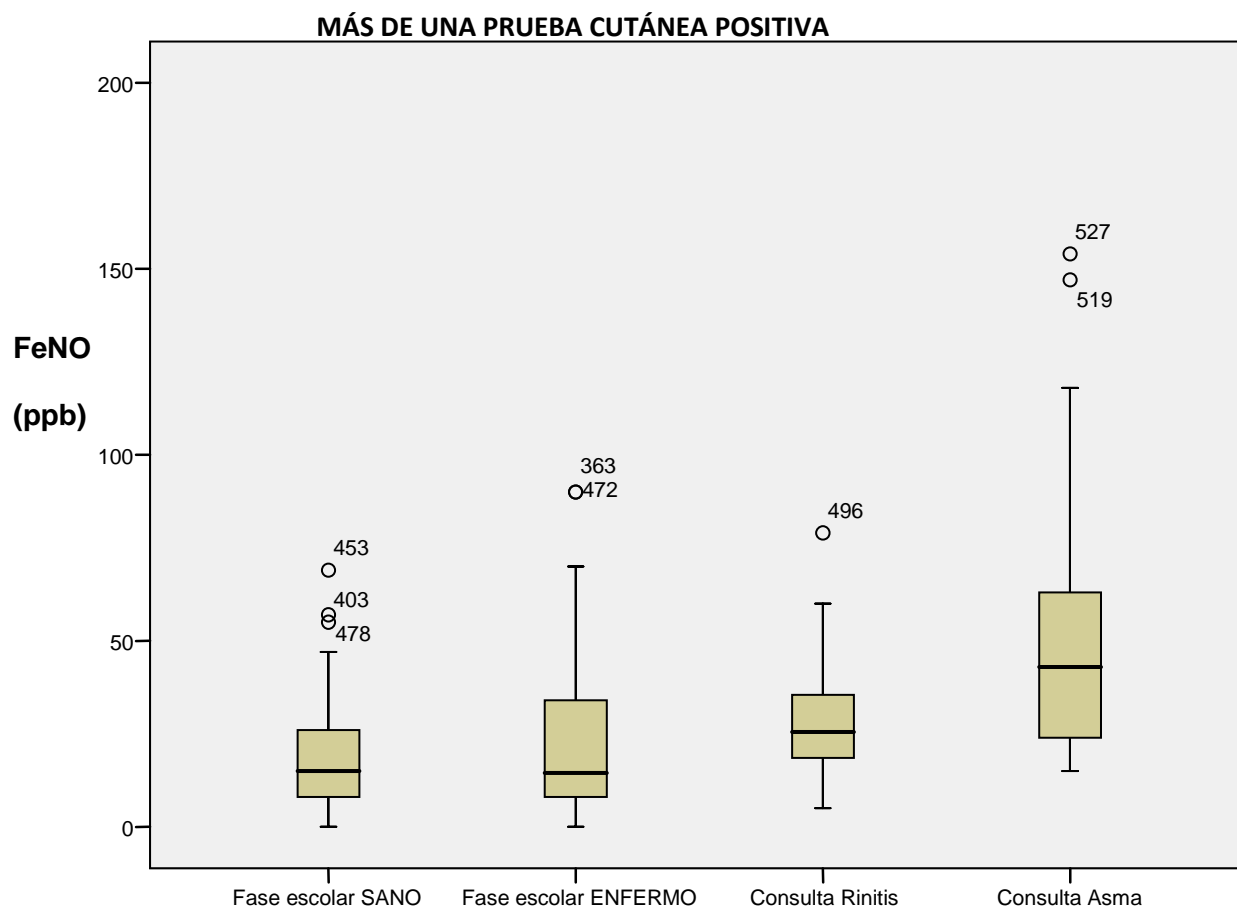
Fase escolar "SANO" = Niños que contestan de forma negativa a las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

Fase escolar "ENFERMO" = Niños que contestan de forma afirmativa a alguna de las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

Consulta Rinitis = Niños diagnosticados de rinitis en consulta.

Consulta Asma = Niños diagnosticados de asma en la consulta.

Figura 18. Medición de FeNO en todos los niños que presentan MÁS de una prueba cutánea positiva



Fase escolar "SANO" = Niños que contestan de forma negativa a las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

Fase escolar "ENFERMO" = Niños que contestan de forma afirmativa a alguna de las preguntas del cuestionario ISAAC referentes a rinitis y/o asma.

Consulta Rinitis = Niños diagnosticados de rinitis en consulta.

Consulta Asma = Niños diagnosticados de asma en la consulta.

Mediante la prueba de Kruskal-Wallis comparamos si existen diferencias en los resultados de la medición de óxido nítrico entre los grupos establecidos: fase escolar “sano”, fase escolar “enfermo”, fase consulta rinitis y fase consulta asma cuando presentan pruebas cutáneas negativas y cuando las pruebas son positivas (una o más pruebas positivas). Con este test concluimos que hay diferencias estadísticamente significativas en la medición de FeNO entre los grupos con pruebas cutáneas positivas (Tabla 82).

Tabla 82. Prueba de Kruskal-Wallis

PRUEBAS CUTÁNEAS			N	Rango promedio
NEGATIVAS	Fracción de óxido nítrico exhalado	Fase escolar SANO	144	134,58
		Fase escolar ENFERMO	137	147,75
		Total	281	
POSITIVAS	Fracción de óxido nítrico exhalado	Fase escolar SANO	68	102,31
		Fase escolar ENFERMO	115	108,38
		Total	243	
		Consulta Rinitis	30	152,05
		Consulta Asma	30	188,80
PRUEBAS CUTÁNEAS		Fracción de óxido nítrico exhalado		
NEGATIVAS	Chi-cuadrado	1,885		
	gl	1		
	Sig. asintót.	,170		
POSITIVAS	Chi-cuadrado	42,298		
	gl	3		
	Sig. asintót.	,000		

Vista la importancia de la atopía en la medición de óxido nítrico, hemos decidido estudiar a todos los niños atópicos de la muestra global (tienen al menos una prueba cutánea positiva) para ver si existen diferencias en los resultados de la medición de FeNO en los que tienen asma y no la tienen. Como observamos en la Tabla 83, existen diferencias estadísticamente significativas con valores más elevados de FeNO en los niños con asma y atopía.

Tabla 83. Rangos. Prueba de Kruskal-Wallis.

NIÑOS ATOPICOS		Clasif. asma sib2-6	N	Rango promedio	Mediana
Fracción de óxido nítrico exhalado	No seleccionado		139	108,94	14
	Seleccionado		105	140,45	24
	Total		244		
		Fracción de óxido nítrico exhalado			
Chi-cuadrado gl		11,937			
Sig. asintót.		1 ,001			

Al realizar la misma comparación pero en los niños sin atopía (pruebas cutáneas negativas), observamos (Tabla 84) que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de FeNO en los niños con asma y sin atopía.

Tabla 84. Rangos. Prueba de Kruskal-Wallis.

NIÑOS NO ATOPICOS		Clasif. asma sib2-6	N	Rango promedio	Mediana
Fracción de óxido nítrico exhalado	No seleccionado		228	139,26	7
	Seleccionado		53	148,50	8
	Total		281		
		Fracción de óxido nítrico exhalado			
Chi-cuadrado gl		,568			
Sig. asintót.		1 ,451			

5.3.7. ESPIROMETRÍA Y VALORES DE FeNO

5.3.7.1. FASE ESCOLAR

La espirometría es una prueba complementaria con la que podemos evaluar la situación funcional del aparato respiratorio. Los datos que estudiamos fueron los siguientes:

- **CAPACIDAD VITAL FORZADA (FVC o CVF):** Es el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se expresa como volumen (en ml) y se considera normal cuando es mayor del 80% de su valor teórico.

La media de FVC en la muestra escolar es de 2558 ± 428 ml ($87,68\% \pm 11,36\%$). La mediana de FVC es 2515 ml (88%). Un total de 112 niños presentaron un FVC menor a 80%.

- **VOLUMEN ESPIRADO MÁXIMO EN EL PRIMER SEGUNDO DE LA ESPIRACIÓN FORZADA (FEV1 o VEMS):** Es el volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada. Aunque se expresa como volumen (en ml), dado que se relaciona con el tiempo supone en la práctica una medida de flujo. Se considera normal si es mayor del 80% de su valor teórico.

La media del FEV1 en los niños de la muestra escolar es de 2234 ± 371 ml ($90,59\% \pm 12,20\%$). La mediana del FEV1 es 2200 ml (90%). Un total de 78 niños presentaron un FEV1 menor a 80%.

- **RELACIÓN FEV1/FVC:** Expresada como porcentaje, indica la proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Es el parámetro más importante para valorar si existe una obstrucción, y en condiciones normales ha de ser mayor del 75% como hemos comentado en material y métodos.

La media del cociente FEV1 /FVC en la muestra es del 87% ($0,87 \pm 0,054$). El valor de la mediana del cociente FEV1 /FVC es del 88%. En esta muestra escolar 17 niños presentaron una espirometría con el cociente FEV1 /FVC menor o igual a 0,75.

- **FLUJO ESPIRATORIO FORZADO ENTRE EL 25% Y EL 75% DE LA CAPACIDAD VITAL FORZADA (FEF25%-75%):** Se ha propuesto que este valor podría ser útil para detectar de forma precoz enfermedad de las

pequeñas vías aéreas, pero su aplicación clínica es controvertida. Resulta difícil establecer su límite de referencia, por su amplia variabilidad. De hecho, se considera que el límite inferior del intervalo de confianza al 90% podría corresponder a un 55% de su valor teórico. Gran parte de la variabilidad del FEF25%-75% es atribuible a la propia maniobra. La media del FEF 25%-75% en los niños de la muestra escolar es de 2,705 \pm 0,661 l/s, siendo la mediana de 2,655 l/s.

Como podemos observar en la tabla 85, únicamente el FEV1% sigue una distribución normal o simétrica por lo que utilizaremos la mediana como medida de tendencia central.

Tabla 85. Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
FVC	,050	468	,007	,985	468	,000
FVC (%)	,042	468	,046	,992	468	,014
FEV1	,047	468	,014	,989	468	,001
FEV1 (%)	,040	468	,072	,994	468	,043
FEF 25%-75%	,049	468	,009	,990	468	,003
FEV1/FVC	,067	468	,000	,978	468	,000

a Corrección de la significación de Lilliefors

Si estudiamos los valores de la espirometría forzada en el grupo de asmáticos y no asmáticos (clasificados con la encuesta ISAAC) no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el FVC o FEV1, aunque los asmáticos presentan cifras menores de FEV1. En cambio, los valores del cociente FEV1/FVC y de los mesoflujos son mucho menores en los asmáticos, con diferencias que son significativas (Tablas 86 y 87).

Tabla 86. Rangos de los valores espirométricos en escolares asmáticos y no asmáticos (según cuestionario)

	Asma	N	Media	Mediana	Rango promedio	Suma de rangos
Capacidad vital forzada (CVF)	NO	348	2,55	2,50	230,91	80358,00
	SI	119	2,58	2,56	243,03	28920,00
CVF (%)	NO	348	87,45	87	232,08	80764,50
	SI	119	88,36	89	239,61	28513,50
Espiración forzada en el primer segundo (FEV1)	NO	348	2,24	2,20	235,69	82021,00
	SI	119	2,21	2,17	229,05	27257,00
FEV1 (%)	NO	348	90,91	90	237,48	82643,50
	SI	119	89,65	90	223,82	26634,50
FEF 25-75	NO	348	2,77	2,70	247,24	86038,00
	SI	119	2,51	2,46	195,29	23240,00
FEV1/FVC	NO	348	0,88	0,88	245,64	85481,00
	SI	119	0,86	0,86	199,97	23797,00

Tabla 87. Estadísticos de contraste en escolares asmáticos y no asmáticos (según cuestionario)

	Capacidad vital forzada (CVF)	Capacidad vital forzada (%)	Espiración forzada en el primer segundo (FEV1)	Espiración forzada en el primer segundo (%)	FEF 25-75	FEV1/FVC
U de Mann-Whitney	19632,000	20038,500	20117,000	19494,500	16100,000	16657,000
W de Wilcoxon	80358,000	80764,500	27257,000	26634,500	23240,000	23797,000
Z	-,845	-,525	-,464	-,954	-3,624	-3,186
Sig. asintót. (bilateral)	,398	,599	,643	,340	,000	,001

Para describir el comportamiento conjunto de las variables espirométricas y la medición de óxido nítrico hemos elegido la representación gráfica mediante el diagrama de dispersión o nube de puntos, donde cada caso aparece representado como un punto en el plano, definido por las variables espirométricas en el eje de ordenadas (Y) y el óxido nítrico en el eje de abscisas (X). Como podemos observar en las figuras 19 a 22 no hay una relación lineal entre la medición de FeNO y los diferentes valores espirométricos.

Figura 19. Diagrama de dispersión

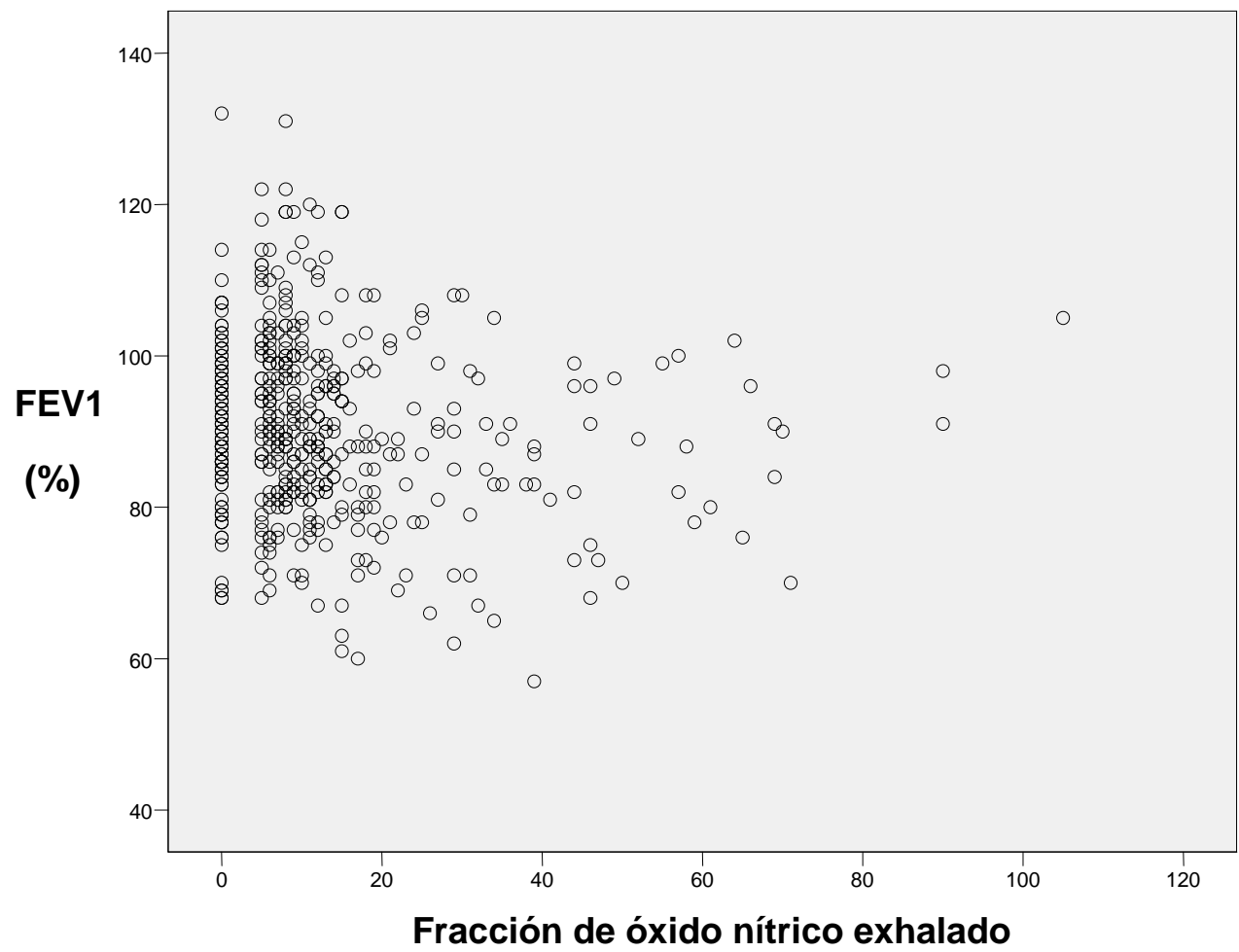


Figura 20. Diagrama de dispersión

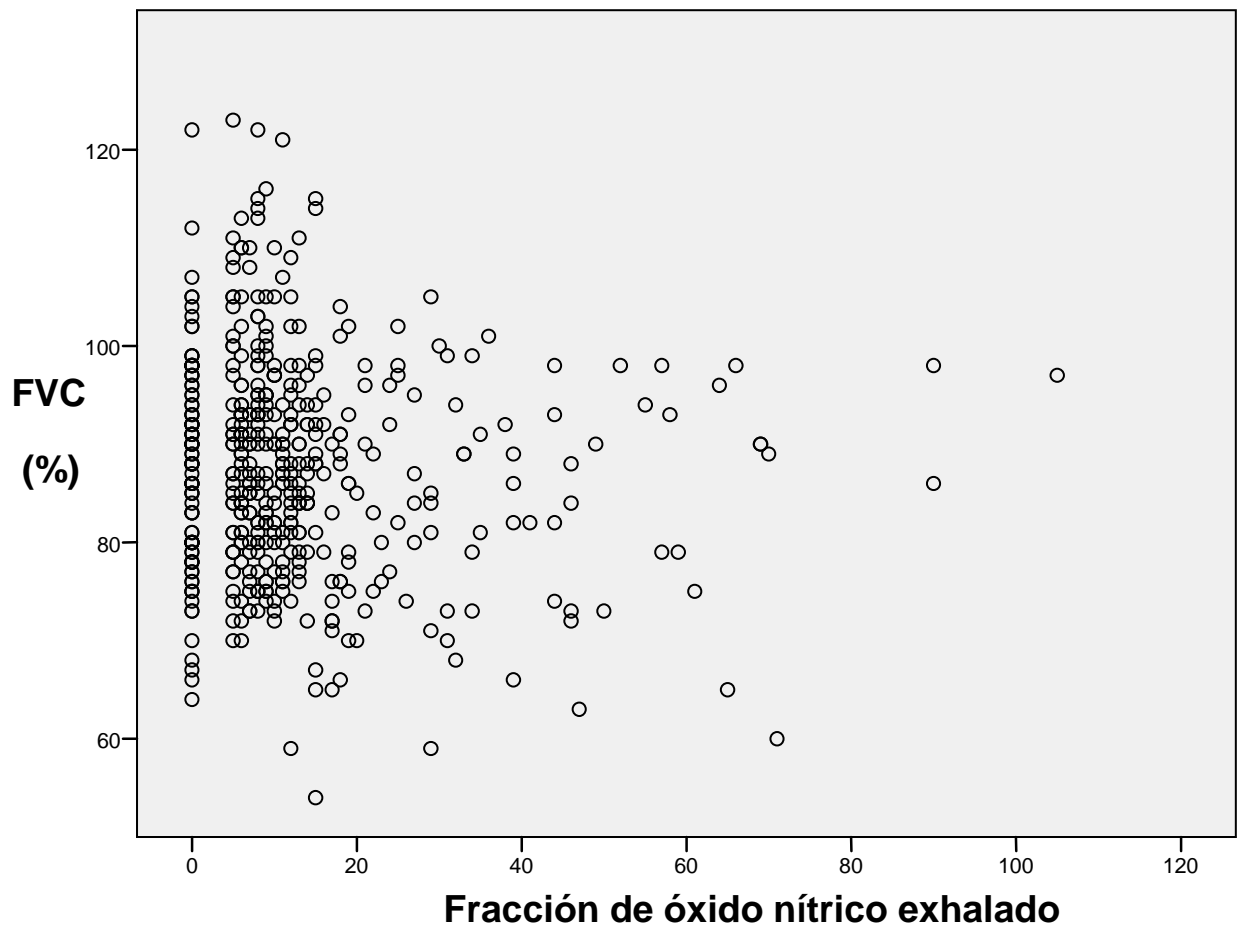


Figura 21. Diagrama de dispersión

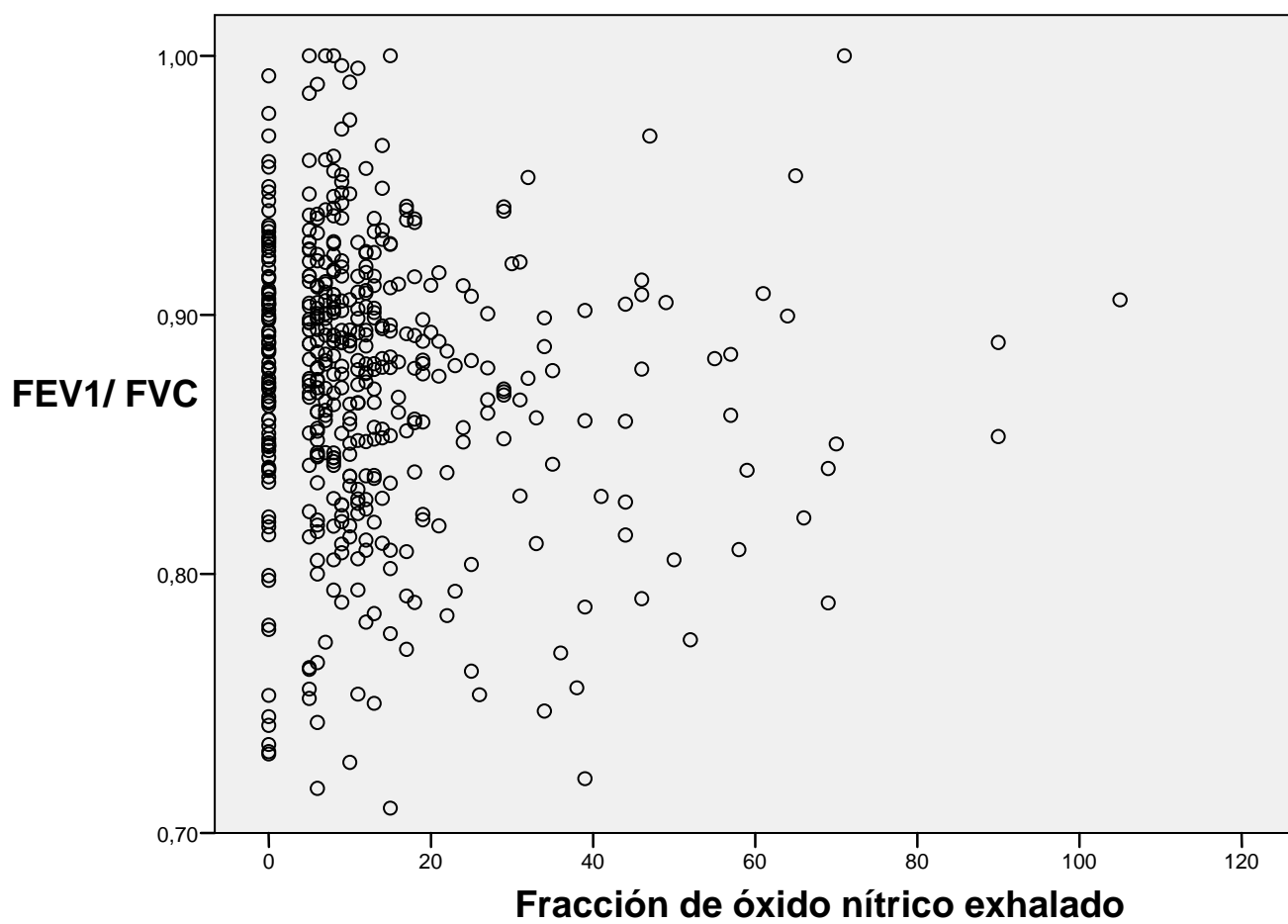
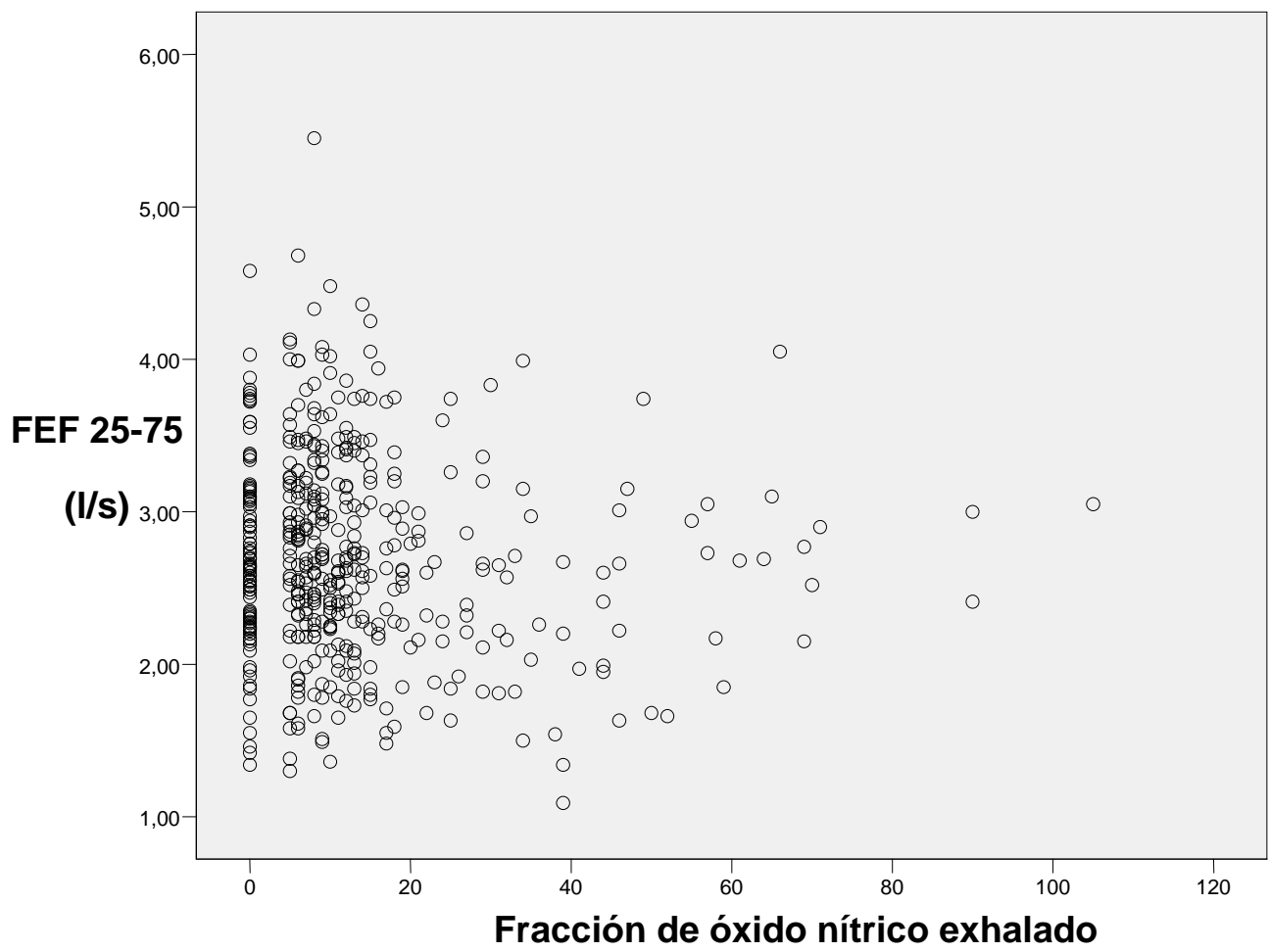


Figura 22. Diagrama de dispersión



Estudiamos si existe correlación entre los valores espirométricos y la medición de óxido nítrico en los subgrupos de la muestra escolar: niños sanos y niños enfermos, según las respuestas de los mismos al cuestionario ISAAC. En los escolares sanos observamos correlación entre las cifras espirométricas entre sí, pero no observamos correlación entre éstas y la medición de óxido nítrico, a excepción del cociente FEV1/FVC que presenta una correlación negativa estadísticamente significativa (Tabla 88).

Tabla 88. Correlaciones Rho de Spearman entre los valores espirométricos y el óxido nítrico en escolares sanos (según cuestionario)

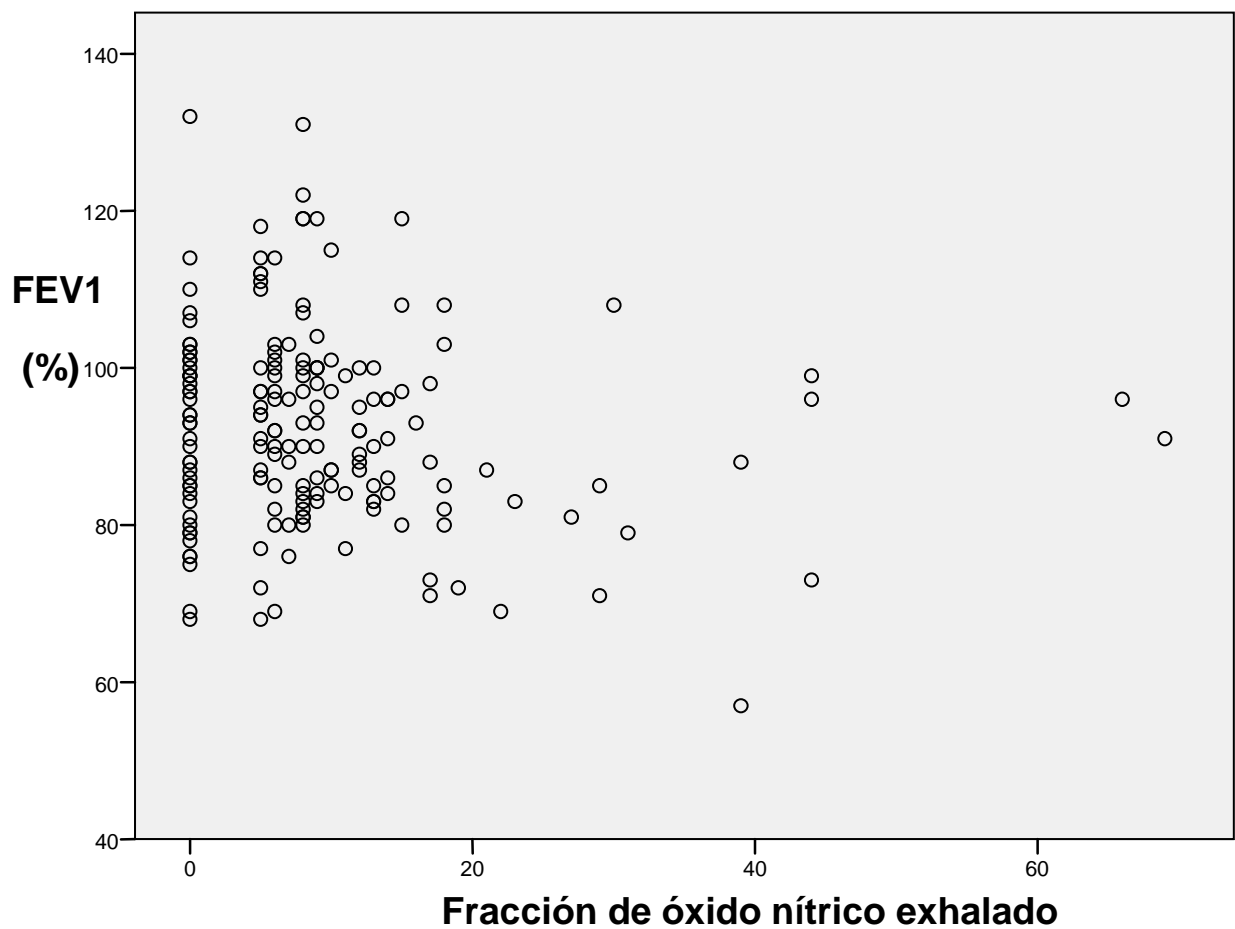
		FEV1/FVC	Fracción de óxido nítrico exhalado	FEF 25-75	Espiración forzada en el primer segundo (FEV1 %)	Capacidad vital forzada (FVC %)
FEV1/FVC	Coefficiente de correlación	1,000	-,156(*)	,683(**)	,265(**)	-,082
	Sig. (bilateral)	.	,022	,000	,000	,232
	N	214	214	214	214	214
Fracción de óxido nítrico exhalado	Coefficiente de correlación	-,156(*)	1,000	-,068	-,122	-,060
	Sig. (bilateral)	,022	.	,321	,075	,383
	N	214	214	214	214	214
FEF 25-75	Coefficiente de correlación	,683(**)	-,068	1,000	,554(**)	,312(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,321	.	,000	,000
	N	214	214	214	214	214
Espiración forzada en el primer segundo (FEV1 %)	Coefficiente de correlación	,265(**)	-,122	,554(**)	1,000	,916(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,075	,000	.	,000
	N	214	214	214	214	214
Capacidad vital forzada (FVC %)	Coefficiente de correlación	-,082	-,060	,312(**)	,916(**)	1,000
	Sig. (bilateral)	,232	,383	,000	,000	.
	N	214	214	214	214	214

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Podemos observar estos datos en el gráfico de dispersión (Figura 23) donde se pone de manifiesto que no hay ninguna correlación entre los valores espirométricos del FEV1 y las cifras de óxido nítrico exhalado en los escolares sin patología respiratoria.

Figura 23. Diagrama de dispersión. Muestra escolar de niños “sanos” (contestan de forma negativa a las preguntas de rinitis y asma de la encuesta ISAAC)



En los escolares con enfermedad respiratoria (rinitis y/o asma) según el cuestionario, existe correlación entre las cifras espirométricas entre sí y sólo observamos correlación entre FEV1% y la medición de óxido nítrico, presentando una correlación inversa estadísticamente significativa (Tabla 89). En la figura 24 observamos el gráfico de dispersión.

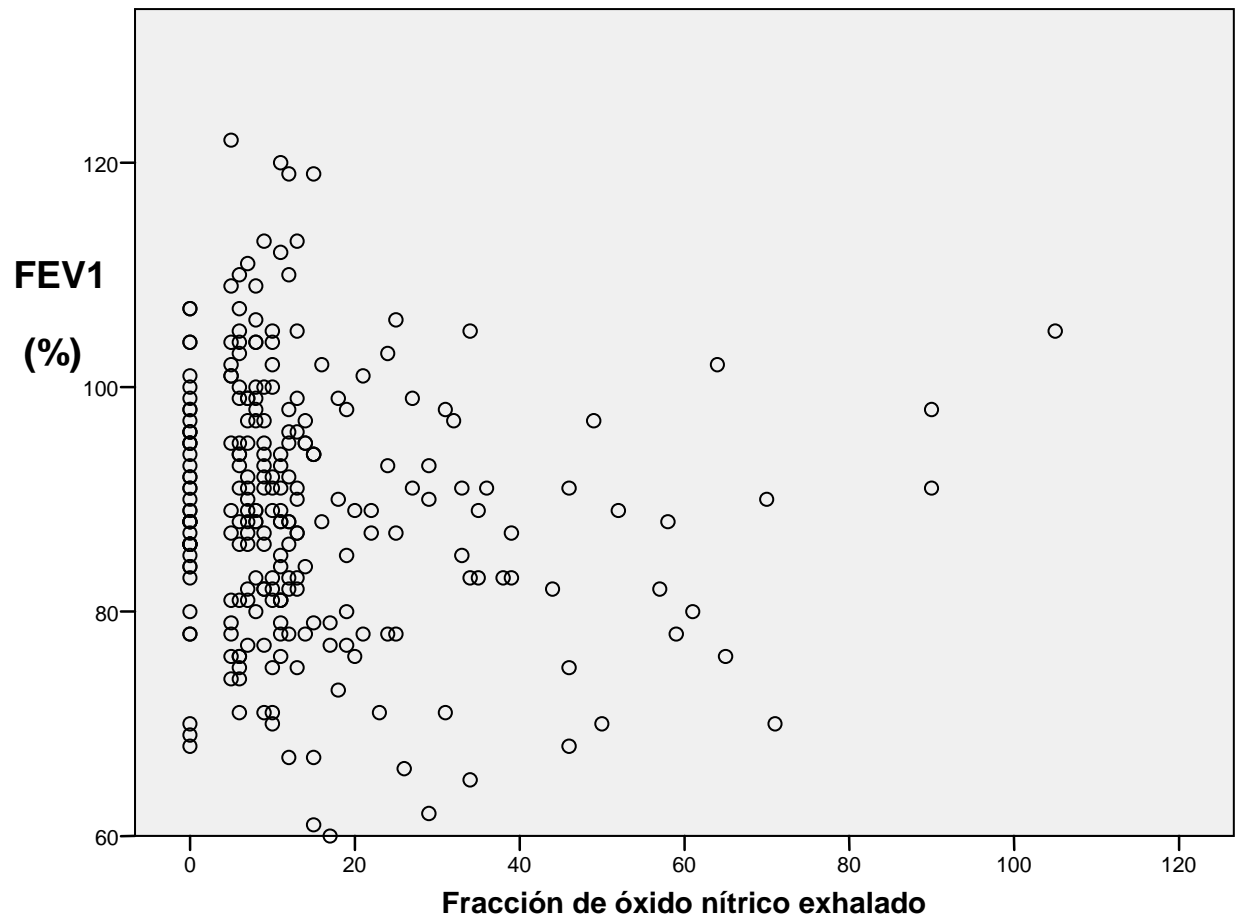
Tabla 89. Correlaciones Rho de Spearman entre los valores espirométricos y el óxido nítrico en escolares enfermos (según cuestionario)

		FEV1/FVC	Fracción de óxido nítrico exhalado	FEF 25-75	Espiración forzada en el primer segundo (FEV1 %)	Capacidad vital forzada (FVC %)
FEV1/FVC	Coefficiente de correlación	1,000	-,042	,726(**)	,245(**)	-,233(**)
	Sig. (bilateral)	.	,510	,000	,000	,000
	N	254	252	254	254	254
Fracción de óxido nítrico exhalado	Coefficiente de correlación	-,042	1,000	-,073	-,153(*)	-,118
	Sig. (bilateral)	,510	.	,251	,015	,062
	N	252	252	252	252	252
FEF 25-75	Coefficiente de correlación	,726(**)	-,073	1,000	,482(**)	,110
	Sig. (bilateral)	,000	,251	.	,000	,081
	N	254	252	254	254	254
Espiración forzada en el primer segundo (FEV1 %)	Coefficiente de correlación	,245(**)	-,153(*)	,482(**)	1,000	,849(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,015	,000	.	,000
	N	254	252	254	254	254
Capacidad vital forzada (FVC %)	Coefficiente de correlación	-,233(**)	-,118	,110	,849(**)	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	,062	,081	,000	.
	N	254	252	254	254	254

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Figura 24. Diagrama de dispersión. Muestra escolar de niños “enfermos” (contestan de forma afirmativa a preguntas de rinitis y/o asma de la encuesta ISAAC)



5.3.7.2. FASE CONSULTA

Los datos espirométricos estudiados fueron los siguientes:

- **CAPACIDAD VITAL FORZADA (FVC o CVF):** La media de FVC en la muestra de niños con rinitis ($n=30$) es de 3105 ± 843 ml ($100,47\% \pm 14,03\%$), y la mediana de FVC es 2880 ml ($100,00\%$). Sólo un niño presentó un valor de FVC menor a 80%. La media de FVC en la muestra de niños con asma ($n=30$) es de 2859 ± 667 ml ($96,23\% \pm 12,09\%$), y la mediana de FVC es 2745 ml (98%). Dos niños presentaron un valor de FVC menor a 80%.
- **VOLUMEN ESPIRADO MÁXIMO EN EL PRIMER SEGUNDO DE LA ESPIRACIÓN FORZADA (FEV1 o VEMS):** La media de FEV1 en la muestra de niños con rinitis es de 2731 ± 720 ml ($105,47\% \pm 12,61\%$), y la mediana de FEV1 es 2545 ml (104%). Ningún niño presentó un FEV1 menor a 80%. La media de FEV1 en la muestra de niños con asma es de 2409 ± 527 ml ($96,83\% \pm 11,57\%$), y la mediana de FEV1 es 2445 ml (99%). Dos niños presentaron valores inferiores a 80% (66% y 77%).
- **RELACIÓN FEV1/FVC:** La media del cociente FEV1 /FVC en la muestra de niños con rinitis es del 84% ($0,84 \pm 0,083$). El valor de la mediana del cociente FEV1 /FVC es del 87%. La media del cociente FEV1 /FVC en la muestra de niños con asma es del 88% ($0,88 \pm 0,071$). El valor de la mediana del cociente FEV1 /FVC es del 84%. Solamente 3 niños de la muestra consulta asma presentaron cociente igual o menor a 0,75.
- **FLUJO ESPIRATORIO FORZADO ENTRE EL 25% Y EL 75% DE LA CAPACIDAD VITAL FORZADA (FEF25%-75%):** La media del FEF 25%-75% en los niños de la muestra con rinitis es de $3,025 \pm 1,008$ l/s ($95,97\% \pm 22,98\%$), siendo la mediana de 2,965 l/s (89%). La media del FEF 25%-75% en los niños de la muestra con asma es de $2,497 \pm 0,837$ l/s ($81,27\% \pm 22,52\%$), siendo la mediana de 2,395 l/s ($75,50\%$).

Al igual que en la muestra escolar, en los niños de la muestra consulta valoramos si existía correlación entre los valores espirométricos y la medición de óxido nítrico en los subgrupos de la muestra consulta: niños enfermos de asma alérgica y niños enfermos de rinitis alérgica. Realizamos correlaciones

bivariadas de Spearman para las cifras espirométricas y los valores de óxido nítrico, hallando correlación entre algunas de las mediciones espirométricas pero no entre ellas y los valores de óxido nítrico (Tablas 90 y 91).

Tabla 90. Correlaciones Rho de Spearman entre los valores espirométricos y el óxido nítrico en los niños enfermos de asma alérgica (muestra consulta)

		FEV1/FVC	Fracción de óxido nítrico exhalado	FEF 25-75	Espiración forzada en el primer segundo (FEV1 %)	Capacidad vital forzada (FVC %)
FEV1/FVC	Coefficiente de correlación	1,000	-,102	,561(**)	,238	-,442(*)
	Sig. (bilateral)	.	,591	,001	,206	,014
	N	30	30	30	30	30
Fracción de óxido nítrico exhalado	Coefficiente de correlación	-,102	1,000	,198	-,075	-,028
	Sig. (bilateral)	,591	.	,295	,694	,882
	N	30	30	30	30	30
FEF 25-75	Coefficiente de correlación	,561(**)	,198	1,000	,409(*)	-,038
	Sig. (bilateral)	,001	,295	.	,025	,843
	N	30	30	30	30	30
Espiración forzada en el primer segundo (FEV1%)	Coefficiente de correlación	,238	-,075	,409(*)	1,000	,702(**)
	Sig. (bilateral)	,206	,694	,025	.	,000
	N	30	30	30	30	30
Capacidad vital forzada (FVC %)	Coefficiente de correlación	-,442(*)	-,028	-,038	,702(**)	1,000
	Sig. (bilateral)	,014	,882	,843	,000	.
	N	30	30	30	30	30

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 91. Correlaciones Rho de Spearman entre los valores espirométricos y el óxido nítrico en los niños enfermos de rinitis alérgica (muestra consulta)

		FEV1/FVC	Fracción de óxido nítrico exhalado	FEF 25-75	Espiración forzada en el primer segundo (FEV1%)	Capacidad vital forzada (FVC %)
FEV1/FVC	Coefficiente de correlación	1,000	,223	,468(**)	,102	-,516(**)
	Sig. (bilateral)	.	,235	,009	,591	,003
	N	30	30	30	30	30
Fracción de óxido nítrico exhalado	Coefficiente de correlación	,223	1,000	,042	-,027	-,179
	Sig. (bilateral)	,235	.	,826	,887	,344
	N	30	30	30	30	30
FEF 25-75	Coefficiente de correlación	,468(**)	,042	1,000	,517(**)	,109
	Sig. (bilateral)	,009	,826	.	,003	,565
	N	30	30	30	30	30
Espiración forzada en el primer segundo (FEV1%)	Coefficiente de correlación	,102	-,027	,517(**)	1,000	,778(**)
	Sig. (bilateral)	,591	,887	,003	.	,000
	N	30	30	30	30	30
Capacidad vital forzada (FVC %)	Coefficiente de correlación	-,516(**)	-,179	,109	,778(**)	1,000
	Sig. (bilateral)	,003	,344	,565	,000	.
	N	30	30	30	30	30

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Vemos estos datos en los siguientes gráficos de dispersión (Figuras 25 y 26) donde se pone de manifiesto que no hay ninguna correlación entre los valores espirométricos del FEV1 y las cifras de óxido nítrico exhalado en los niños con las mencionadas patologías alérgicas respiratorias.

Figura 25. Diagrama de dispersión. Muestra de niños de la consulta diagnosticados de asma alérgica

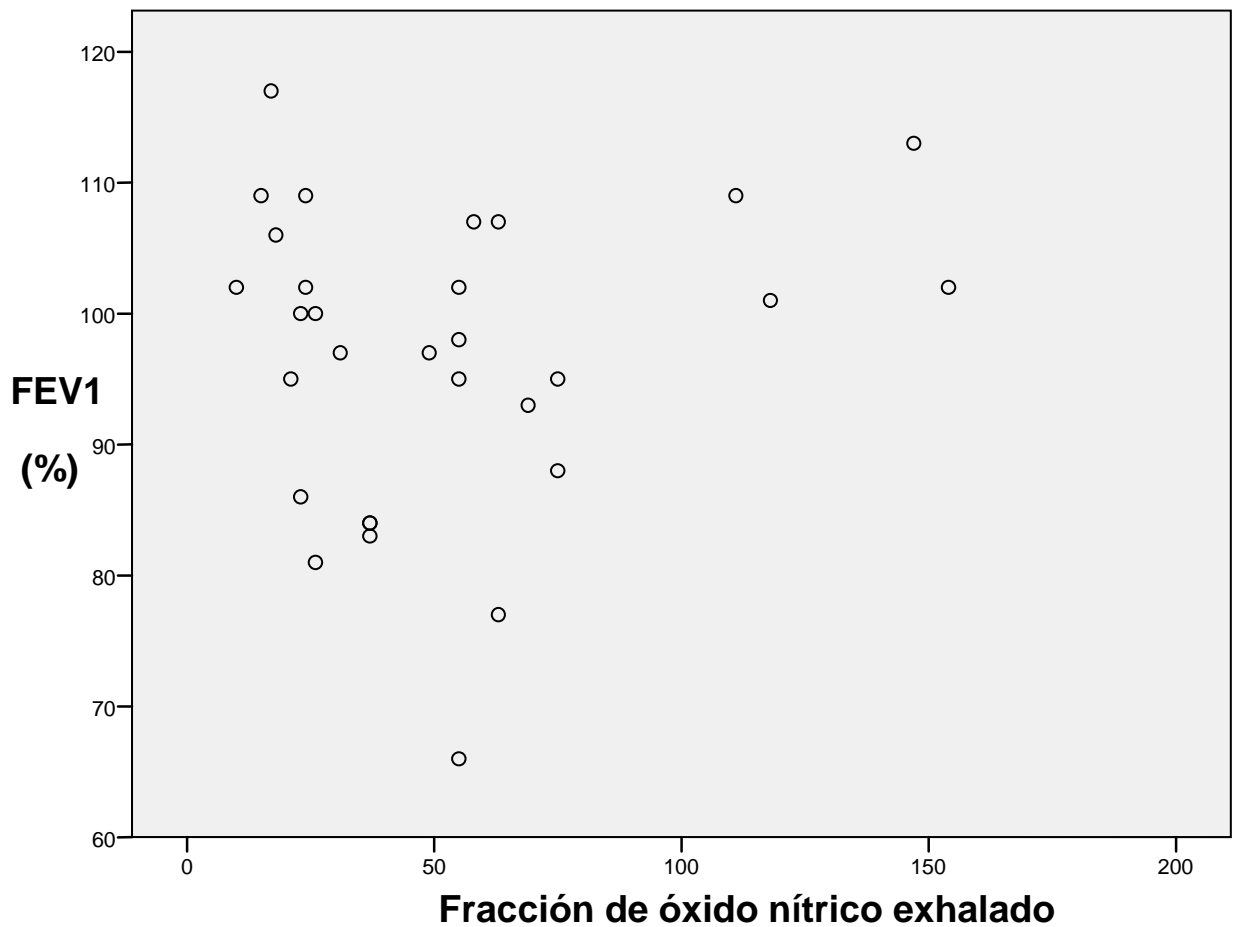
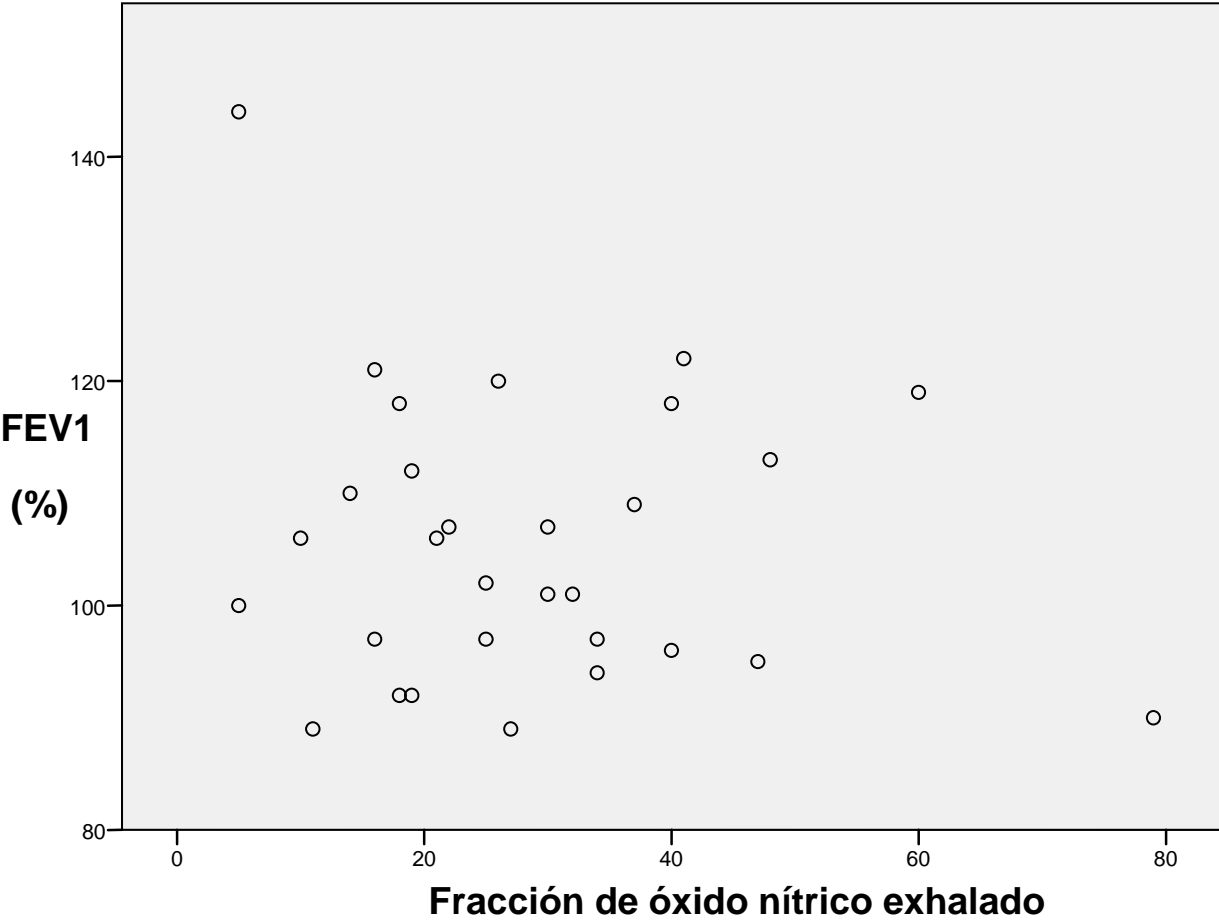


Figura 26. Diagrama de dispersión. Muestra de niños de la consulta diagnosticados de rinitis alérgica



5.3.8. REGRESIÓN MÚLTIPLE

El análisis de regresión múltiple nos permite establecer la relación que se produce entre una variable dependiente “Y”, que en nuestro caso es la medición de óxido nítrico, y un conjunto de variables independientes “X₁”, “X₂”,... que son las que han presentado relación estadísticamente significativa con la medición de FeNO. Hemos realizado este análisis contando únicamente con los niños de la muestra escolar para que no haya sesgos de selección.

Tabla 95. ANOVA

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	16143,538	3	5381,179	28,249	,000(a)
	Residual	87815,654	461	190,489		
	Total	103959,191	464			

a Variables predictoras: (Constante), atopía, FEV1%, asma sib2-6

Observamos en el resultado del análisis de la varianza que el modelo resulta significativo, por tanto rechazamos la hipótesis nula que la variabilidad observada en la variable respuesta sea explicada por el azar, y admitimos que hay algún tipo de asociación entre la variable dependiente (FeNO) y las variables independientes siguientes:

1. atopía: variable dicotómica, valor 1 cuando los niños presentan al menos una prueba cutánea positiva a los aeroalergenos comunes testados. En caso contrario tendrá valor 0.
2. FEV1%: es la variable espirométrica espiración forzada en el primer segundo medido en %.
3. asma sib2-6: variable dicotómica, valor 1 cuando los niños son clasificados como asmáticos por responder de forma afirmativa a las preguntas 2 y 6 del cuestionario ISAAC referentes a asma. En caso contrario tendrá valor 0.

En la tabla 96 tenemos información sobre los coeficientes. El modelo ajustado de regresión lineal múltiple es el siguiente:

$$\text{FeNO} = 19,875 + 10,322 \cdot \text{atopia} - 0,133 \cdot \text{FEV1 \%} + 3,551 \cdot \text{asma sib2-6}$$

Tabla 96. Estimaciones de parámetros o coeficientes (a) de correlación: la ecuación de predicción

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	19,875	5,024		3,956	,000	10,002	29,748
atopia	10,322	1,335	,338	7,735	,000	7,700	12,945
FEV1 %	-,133	,054	-,106	-2,462	,014	-,239	-,027
asma sib2-6	3,551	1,498	,103	2,370	,018	,606	6,495

a Variable dependiente: Fracción de óxido nítrico exhalado

Constante: valor que coincide con el punto en el que la recta de regresión corta el eje de ordenadas. En la ecuación de predicción se mantiene constante para todos los individuos.

Podemos afirmar que los factores predictores de la medición de FeNO en nuestra muestra escolar son:

- FEV1: cuando esta variable espirométrica disminuye un 0,13%, el valor medio del FeNO (cuando todas las demás variables se mantienen constantes) aumenta 1 ppb.
- Asma: los niños asmáticos, diagnosticados por encuesta ISAAC, (cuando todas las demás variables se mantienen constantes) tienen una probabilidad 3,55 veces mayor de presentar concentraciones de FeNO elevadas.
- Atopia: la probabilidad de presentar el FeNO elevado es 10,3 veces mayor si el niño presenta alguna prueba cutánea positiva.

Por último, la exposición de resultados se cierra con una serie de representaciones gráficas cuya finalidad es facilitar el análisis del tipo de distribución de los residuales (figuras 27 y 28).

Figura 27. Gráfico de probabilidad normal

HISTOGRAMA

Variable dependiente: Fracción de óxido nítrico exhalado

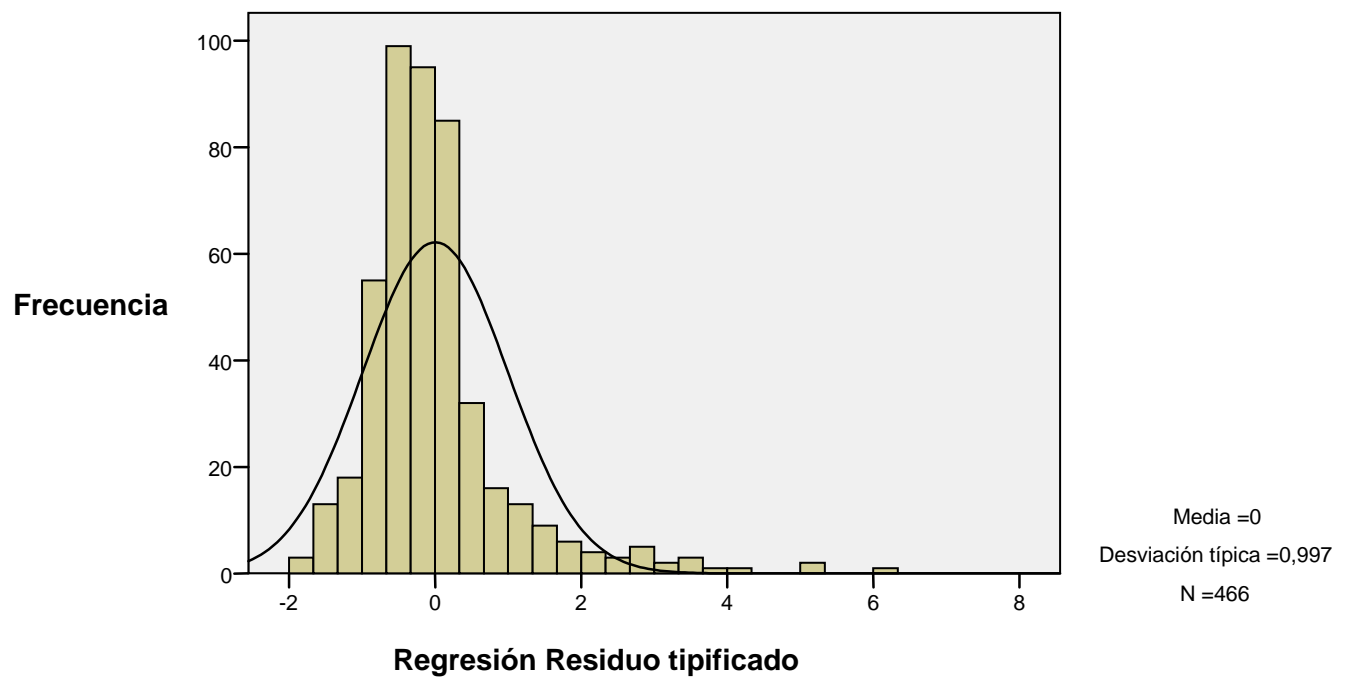
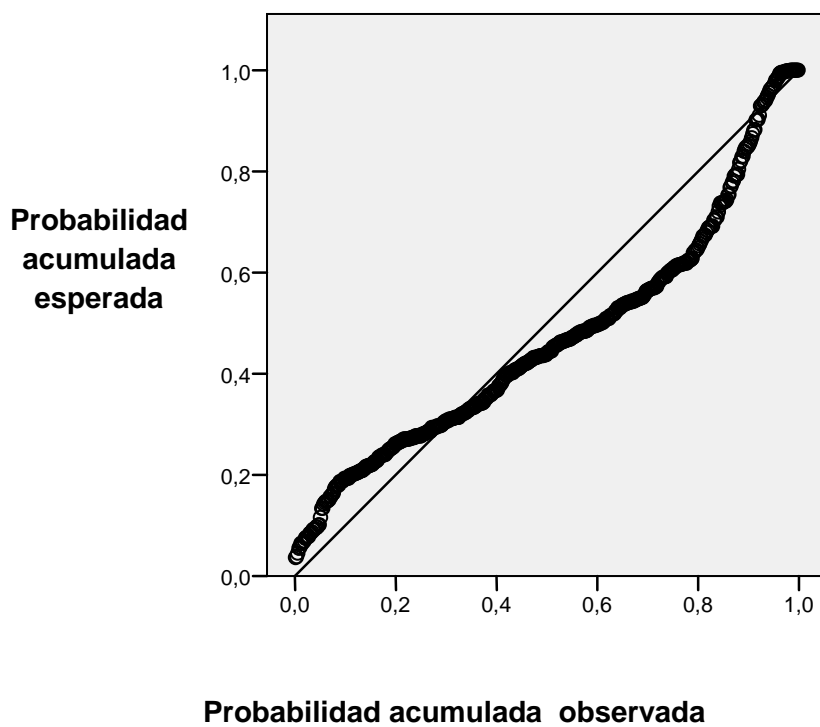


Figura 28. Gráfico de distribución de residuales

Gráfico P-P normal de regresión Residuo tipificado

Variable dependiente: Fracción de óxido nítrico exhalado



5.3.9. ESTIMACIÓN DEL ÁREA BAJO LA CURVA ROC

Como nos indica la literatura y he comentado en la introducción, cifras elevadas de FeNO se relacionan con la presencia de inflamación bronquial y esta prueba se utiliza para el diagnóstico y seguimiento en pacientes con asma. Para ver la calidad diagnóstica de esta prueba hemos realizado una estimación del área bajo la curva ROC con los niños de la muestra escolar que respondieron de forma negativa a las preguntas de rinitis y asma, a los que hemos considerado como “niños sanos” y con los niños diagnosticados de asma en la consulta.

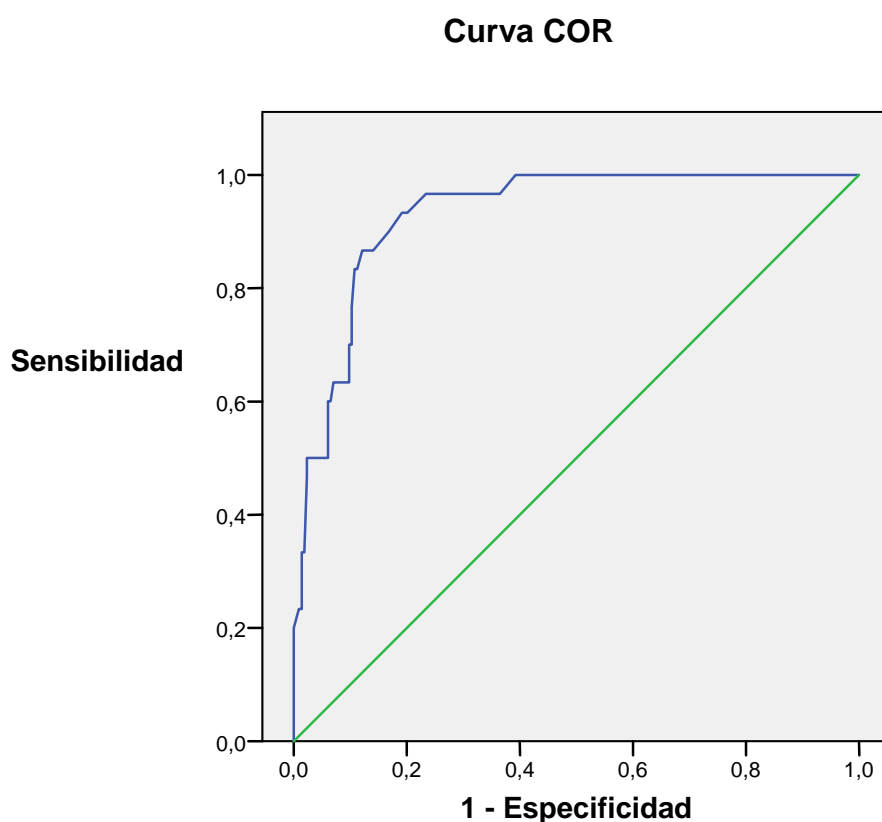
La tabla 97 nos presenta un resumen del proceso de los casos, con un total de 30 niños diagnosticados de asma bronquial por un médico especialista y 214 niños que clasificamos como no asmáticos al responder de forma negativa a las preguntas del cuestionario ISAAC.

Tabla 97. Resumen del proceso de casos

Clasif. asma sib2-6	N válido (según lista)
Positivo (asma)	30
Negativo (no asma)	214

En la figura 29 aparece el dibujo de la curva ROC ajustada a nuestros datos. Cuanto más alejada esté la curva ROC de la diagonal principal mejor es el método diagnóstico, ya que la curva ideal sería la que con una especificidad de 1 tuviera una sensibilidad de 1, y por el contrario, cuanto más cercana esté a dicha diagonal peor será el método de diagnóstico. Como se ve en nuestro caso, la curva ROC se encuentra lejos de la diagonal principal por lo que podemos sospechar que la variable que estamos empleando tiene una calidad diagnóstica muy buena.

Figura 29. Gráfico de la curva ROC



En la tabla 98 aparecen los resultados del área bajo la curva ROC. La estimación puntual del área bajo la curva es de 0,931 que como se ve difiere de 0,5 que sería el mínimo exigible para un método diagnóstico. El error estándar de esa estimación vale 0,018, valor que multiplicado por 1,96 (para una confianza del 95%) y sumado y restado de 0,931 nos da el intervalo de confianza que figura al final y que da el límite inferior y superior que vemos en la tabla. Como el intervalo no contiene al valor 0,5 podemos afirmar que nuestra área bajo la curva ROC es significativamente mayor que lo mínimo exigible 0,5; que se confirma con el valor de p.

Tabla 98. Área bajo la curva ROC

Variables resultado de contraste: Fracción de óxido nítrico exhalado

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,931	,018	,000	,895	,967

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Mediante las coordenadas de la curva ROC, podemos decidir puntos de corte para una sensibilidad o especificidad fijada de antemano. Recordaremos que la sensibilidad nos indica la capacidad para dar como casos positivos los realmente enfermos, es decir, la sensibilidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos. Por otro lado, la especificidad nos indica la capacidad para dar como casos negativos los casos realmente sanos, es decir, la especificidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos.

Hemos considerado el punto de corte 19 ppb, donde encontramos una sensibilidad de 87% y una especificidad de 86%. Con nuestros datos, en el punto de corte que nos da el fabricante, 35ppb, la sensibilidad es de 60% y la especificidad de 94%.

6. DISCUSIÓN

6.1. CONSIDERACIONES PRELIMINARES

Durante las últimas décadas estamos asistiendo a una proliferación de estudios epidemiológicos de diversas enfermedades especialmente prevalentes. En la década de los 90 se realizaron en España importantes estudios epidemiológicos sobre enfermedades alérgicas en la infancia, precisamente debido a la preocupación socio-sanitaria por estas enfermedades¹²⁷. Entre las diversas ciudades donde se realizaron estos estudios no se encontró Zaragoza y este fue uno de los motivos que impulsaron a la elaboración del proyecto LAPIZ. El hecho de introducir en el estudio la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico, fue una de las ideas principales que tuvimos desde el inicio, ya que se trataba de una técnica novedosa, de fácil realización para los niños, sin estudios previos en nuestra comunidad y que nos ofrecía una interesante línea de investigación.

La participación en las escuelas fue del 55%. En la fase I del estudio ISAAC los datos muestran que la participación fue de más del 80% mientras en la fase II, con la introducción de pruebas cutáneas de alergia, la participación descendió de forma considerable¹¹⁴. Aunque nuestros datos revelan una participación inferior, debemos tener en cuenta que se trataba de una metodología mucho más exigente, ya que en el ISAAC solamente se rellenaba un cuestionario escrito mientras que nuestro protocolo implicaba la realización de una serie de pruebas que podrían resultar molestas y desde luego, consumir mucho tiempo de los investigadores y de los niños. La muestra de los niños de la consulta presentó una elevadísima participación tanto en los diagnosticados de rinitis como en los asmáticos, ya que una vez que se comprobaba que el niño cumplía criterios para participar en el estudio, solamente tenían que rellenar el cuestionario y ningún padre se negó a que su hijo lo cumplimentara. Solamente en algún caso, hubo que hacer las pruebas cutáneas de nuevo porque hacía más de dos años que no se habían repetido

desde su diagnóstico, pero ningún padre encontró inconveniente ya que además de la información que nos proporcionaba para el estudio, también es un dato importante a tener en cuenta en la labor asistencial para el control y seguimiento del niño.

Los cuestionarios son una herramienta útil para conocer la prevalencia de asma. Son sencillos, fácilmente administrables, no requieren equipamiento especial, independientes de circunstancias como la estacionalidad, infecciones respiratorias o tratamientos¹²⁸. Las limitaciones que tienen todos los cuestionarios, incluido el del estudio ISAAC aunque este validado a nivel mundial, son obvias: son una herramienta que recoge información desde la propia perspectiva del niño. Por esto plantean problemas, por la variabilidad de la percepción de síntomas, por un inevitable sesgo de autoselección y del recuerdo de la sintomatología del niño, así como por diferencias en la práctica diagnóstica¹²⁹. Así mismo, su sensibilidad y especificidad no son elevadas, de forma que para hablar de diagnóstico de enfermedad se requieren otros estudios complementarios. Por eso hablamos de sospecha de enfermedad en la muestra escolar y únicamente de diagnóstico en los niños de la muestra consulta.

6.2. ASMA

En la fase I del estudio ISAAC en España se objetivó una prevalencia de sibilancias del 6,2% que se elevaba al 9,5% en la fase III cuando nos referimos a niños de 6-7 años. Cuando se estudiaron los niños de 13-14 años las prevalencias fueron del 9,3% y 9,6% en las fases I y III respectivamente¹¹⁵. En nuestra muestra escolar, encontramos cifras más elevadas ya que el 15,8% de los niños refirió sibilancias en los 12 últimos meses. En la muestra consulta, el 96,7% de los niños diagnosticados de asma han presentado sibilancias en los últimos 12 meses. Con estos datos tenemos que destacar que las sibilancias constituyen un síntoma frecuente en el niño asmático que él mismo es capaz de reconocer.

Las cifras de sibilancias que hemos obtenido en la fase escolar son superiores a lo que cabría esperar inicialmente si nos fijamos en el ISAAC, pero la cifra parece similar al porcentaje de sibilancias encontrado si los niños son diagnosticados de asma por un médico (en vez de un cuestionario)⁹⁸.

No hemos incluido a los niños que habían contestado afirmativamente a la pregunta sobre si “alguna vez” habían tenido sibilancias o pitos en el pecho en el pasado, porque consideramos que era una pregunta más ambigua para estimar la prevalencia de asma. El término “alguna vez”, incluido en la primera pregunta de todos los tres primeros bloques del cuestionario (sibilancias Q1, rinitis Q2 y eczema Q3) es muy inespecífico; siempre es mayor el porcentaje de niños que alguna vez han presentado algún síntoma que los que lo han presentado en los últimos 12 meses. De hecho, en la muestra consulta encontramos que el 46,7% de los niños diagnosticados de rinitis (a los cuales su médico les ha descartado asma) han presentado sibilancias alguna vez en su vida, dato que nos hace plantear la posibilidad de una hiperreactividad bronquial en la primera infancia producida quizá por cuadros infecciosos o episodios de broncoespasmo por algún alérgeno al que ahora no está expuesto o ha adquirido cierta tolerancia.

Nos ha llamado la atención el elevado porcentaje de niños diagnosticados en la consulta de asma, que presentan sibilancias tras realizar ejercicio físico (70%) y que presentan tos seca por la noche distinta a la tos de un resfriado (73,3%). En la muestra escolar estas cifras son mucho menores, 25% y 31% respectivamente, con un porcentaje similar a las que presentan los escolares de A Coruña¹³⁰.

En cuanto a la distribución por sexo, en la muestra escolar no hay diferencias entre los grupos de asmáticos y no asmáticos. La distribución por sexo en los diagnosticados de asma en la muestra consulta tiene un predominio de niños (60%) sobre niñas (40%). En la literatura podemos encontrar que en la infancia es mayor el número de niños asmáticos que de niñas, aunque posteriormente esta tendencia da un giro, aumentando la prevalencia del asma en mujer en edades superiores de la vida¹⁰.

Actualmente se debate sobre la influencia de las condiciones ambientales en el comienzo de la vida sobre el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas y asma. Se ha postulado que los niños sometidos a condiciones poco higiénicas en los primeros años de la vida se encuentran más “protegidos” frente a este tipo de enfermedades¹³¹. En ambas muestras hemos observado una gran homogeneidad en este aspecto, ya que no hemos objetivado importantes diferencias en cuanto a la presencia o ausencia de calefacción en los domicilios o humedad en las viviendas, casi la totalidad de los niños que han participado en el estudio presentan viviendas en buen estado. Esto representa el buen nivel de vida en nuestra ciudad, por lo que no podemos sacar conclusiones al respecto ya que la muestra de niños que viven en condiciones menos higiénicas es muy baja.

Como cabría esperar, el antecedente de asma en familiares es un dato muy relevante en los pacientes asmáticos, de ahí la importancia de recogerlos siempre en la anamnesis, como se viene haciendo en la práctica clínica habitual. Así lo reflejan nuestros resultados, en los que se aprecia una elevada cifra de niños con clínica de asma y antecedentes familiares de asma, en la muestra escolar (33,1%) y sobretodo en la muestra de la consulta (50%). Por lo

tanto, de nuestros datos podemos concluir que la presencia de familiares cercanos con asma es un factor de riesgo muy importante para esta enfermedad y los pediatras de atención primaria deberían de tenerlo muy en cuenta para poder realizar un diagnóstico precoz.

En la actualidad, el tabaquismo o adicción al tabaco constituye una epidemia. Según la OMS existen en el mundo más de 1.100 millones de fumadores (2002), lo que representa aproximadamente un tercio de la población mayor de 15 años. Sabemos que es la principal causa de enfermedad prevenible en el mundo desarrollado y desde hace muchos años conocemos que tanto el tabaquismo activo como pasivo son capaces de exacerbar el asma y otras enfermedades respiratorias.

En nuestro estudio hemos encontrado unas cifras alarmantes de consumo, ya que el 74,8% del total de los niños de la muestra escolar (366) sufre tabaquismo pasivo y el 60% de los niños diagnosticados de asma en la consulta lo padecen, con la repercusión que ello conlleva.

En la tesis de la Dra. Segura se objetivó que el tabaquismo pasivo materno, pero no el paterno, se asociaba significativamente a la prevalencia de niños con sospecha de asma. El hecho de que ocurra de forma significativamente mayor la prevalencia de asma cuando es la madre se atribuyó a que la madre permanece más horas junto al niño⁹⁸.

El tabaco es un factor de riesgo muy relevante porque es completamente evitable, por ello nos parece muy importante continuar fomentando las campañas de ayuda para abandonar el tabaquismo. Las citadas campañas deberían incluir datos como los expuestos en este proyecto.

6.3. RINITIS

La fase III del estudio ISAAC presentaba cifras de 31,2% con respecto a la sospecha de clínica de rinitis¹¹¹. En nuestra muestra escolar, un 39,7% de niños refería haber presentado síntomas de rinitis durante los últimos 12 meses. Si tenemos en cuenta la pregunta que hace referencia a la asociación de la sintomatología ocular el porcentaje desciende a un 15%. En la muestra consulta el 100% de los niños diagnosticados de rinitis responden afirmativamente a la presencia de síntomas en el último año y un 86,7% lo asocian con conjuntivitis. Estos datos entrarían dentro de lo que esperábamos, pero al realizar estas preguntas a los niños diagnosticados de asma en consulta obtenemos unas cifras muy elevadas de clínica compatible con rinitis ya que el 80% de los niños dice haber tenido síntomas en el último año y un 66,7% acompañados de conjuntivitis. Estos porcentajes nos hacen recordar el importante concepto de una única vía aérea¹⁹. En la guía GINA¹³ se menciona que la mayoría de los pacientes con asma tienen historia o evidencia de rinitis y que más del 30% de pacientes con rinitis persistente presentan o desarrollarán asma, siendo un factor de riesgo independiente. Este concepto de vía aérea única ya mencionado en la introducción, debemos tenerlo muy en cuenta, no sólo en adultos, puesto que en los niños, vemos claramente la asociación en nuestra muestra. Será imprescindible pues, tener siempre en cuenta que debemos realizar una correcta anamnesis en los niños con patología respiratoria, preguntándoles por los síntomas naso-oculares en los asmáticos y por clínica bronquial a los riniticos, sin olvidar realizar una exploración nasal adecuada y administrar tratamiento en caso necesario.

La afectación de la calidad de vida en los niños es una de las preguntas que nos interesaba mucho desde el diseño inicial del proyecto. En nuestra muestra escolar, los niños con rinitis no refieren prácticamente afectada su calidad de vida, ya que el 87% responden que les molesta “algo” o “no mucho”. En los niños de la muestra consulta encontramos que esta percepción subjetiva de la enfermedad cambia y los niños responden principalmente que les molesta

de forma moderada/bastante. Pensamos que este hecho es probablemente lo que hace que el niño sea visitado en nuestra consulta. Creemos que si los síntomas no son muy importantes o no molestan en las actividades de la vida diaria, no será derivado por su pediatra a una consulta especializada.

En los niños de la muestra consulta, a diferencia de la muestra escolar, al ser un médico quién realizó el diagnóstico pudimos clasificar la rinitis según criterios ARIA¹⁹, presentando en ambos grupos, rinitis y asma una gran mayoría de rinitis persistente-moderada/grave.

La última pregunta del cuestionario de rinitis decidimos añadirla, ya que en el cuestionario ISAAC no se menciona la hipersensibilidad a alimentos y en el proyecto LAPIZ era una cuestión que deseábamos investigar. Estos datos fueron expuestos en la tesis de la Dra. Segura⁹⁸. Comprobamos que un 20% de los niños de la muestra escolar refería presentar un síndrome de alergia oral tras la ingesta de algún alimento. En esta fase del proyecto, esta pregunta no tenía especial importancia, ya que no se pueden sacar conclusiones de la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico con los pocos niños que contestaron tener síntomas de alergia oral diagnosticados en la consulta de rinitis o asma.

6.4. ECCEMA

La dermatitis atópica es en la actualidad la enfermedad dermatológica infantil más importante en España, tanto por su prevalencia como por el deterioro de la calidad de vida que ocasiona a los niños y a sus familiares. Suele comenzar en la infancia y en un 90% aparece antes de los cinco años, son pocos los adultos con la enfermedad y menos aún los que debutan de forma tardía. En torno al 50% de los niños ya no presentan lesiones al cumplir los 2 años de edad y el 80% ya no presenta lesiones tras la pubertad¹³². Las últimas recomendaciones aconsejan no equiparar la prevalencia de eczema obtenida con el cuestionario del estudio ISAAC con dermatitis atópica, sino solamente con eczema que puede o no ser atópico¹³³.

En la muestra escolar, el 19% habían tenido lesiones compatibles con eczema y un 11% las habían presentado en el último año. Un 47% de los niños con sospecha de asma presentaba o había presentado lesiones de eczema, mientras que solamente el 27% de los no asmáticos presentaban estas lesiones y el 22% de los que no tenían rinitis, siendo estas diferencias significativas. Como hemos comentado en el apartado de resultados, nos parece muy interesante la coincidencia en el porcentaje de niños con sospecha de asma en la muestra escolar y los niños asmáticos diagnosticados en consulta con eccema (46%).

El asma es un factor de riesgo para presentar dermatitis atópica, este hecho es conocido desde hace tiempo, de tal forma que la presencia de enfermedad respiratoria es uno de los criterios mayores para el diagnóstico de dermatitis atópica propuestos por Hanifin y Rajka en 1980 y que se afianza posteriormente en los criterios simplificados de 1990, que ofrecen una mayor capacidad discriminatoria¹³⁴.

6.5. MEDICIÓN DE FeNO

En la fase II del proyecto ISAAC se añade la realización de pruebas complementarias como provocación bronquial y pruebas cutáneas de alergia, pero no se realiza la medición de FeNO. La posibilidad de obtener datos interesantes al respecto, hizo que en el proyecto LAPIZ decidiéramos introducir esta variable para poder obtener más información de esta técnica, que cada vez está siendo más utilizada en las consultas de nuestra especialidad.

En total, efectuamos la medición de la fracción de óxido nítrico a 528 niños, de los cuales sólo 2, ambos de la muestra escolar, no supieron realizar la maniobra, lo que supone que obtuvimos una medición exitosa en el 99,62% de los niños. Con este dato, defendemos que la determinación de FeNO es muy útil en la edad pediátrica por ser un método rápido, sencillo y factible, donde la realización de espirometría o pruebas de provocación bronquial son posibles pero presentan mayor dificultad técnica y la necesidad de personal muy experimentado en la realización de estas pruebas en población escolar.

Los valores promedio de FeNO obtenidos en los niños de la muestra escolar con sospecha de asma (mediana 12ppb), son más elevados que los niños que responden de forma negativa a las preguntas del cuestionario (mediana 10ppb), pero si los comparamos con los valores de los asmáticos de la muestra consulta (mediana 43ppb), vemos una importante diferencia que es estadísticamente significativa. Estos resultados eran los esperados a priori, que los niños con sospecha presentaran cifras más elevadas y los que llegan al especialista tuvieran cifras mayores aún, que justifican la inflamación existente en la vía aérea del niño con asma. En la bibliografía encontramos cifras similares, como en el estudio publicado por A. Cano-Garcinuño et al¹³⁵, en el que los niños asmáticos sin tratamiento con corticoides inhalados, al igual que sucede en nuestra muestra, presentan una mediana de 41,8ppb. En este estudio, además, se realizó una valoración de FeNO en niños tratados con estos fármacos presentando, como era de esperar, valores menores con una mediana de 27,5ppb. En el estudio publicado recientemente por S Pérez-

Tarazona et al¹³⁶, el promedio del valor de la medición de FeNO en niños asmáticos y controles fue respectivamente de $42,9 \pm 24,5$ ppb y $12,1 \pm 13,5$ ppb ($p < 0,001$). El artículo concluye que el punto de corte que mejor discrimina entre sanos y asmáticos es de 19ppb, con una elevada sensibilidad y especificidad, sin embargo, los valores de corte que nos aporta la bibliografía varían, ya que otros como el de G Ciprandi et al¹³⁷ los sitúan en 32ppb. Como podemos observar, el rendimiento diagnóstico de la medición de FeNO en el asma está, hoy en día, aún condicionado por los amplios intervalos de confianza observados en los diferentes trabajos. Este hecho no puede ser atribuido a la técnica, hoy debidamente estandarizada, sino a la propia variabilidad del asma. En este sentido, más que utilizar un punto de corte único, la mayoría de autores han propuesto el empleo de distintos valores, si lo que se busca es la exclusión o el diagnóstico de asma. La utilidad de FeNO como herramienta diagnóstica, si tenemos en consideración la estadística bayesiana, debe considerar siempre la probabilidad previa a la prueba. En situaciones de alta probabilidad, como son los estudios en hospitalizados por asma, es lógico que algunos autores encuentren un rendimiento mayor con puntos de corte bajos (13ppb) en los cuales la sensibilidad (85–87%) y especificidad (85–99%) son muy altas; por el contrario, en una población atendida en consultas de Atención Primaria, son necesarios valores superiores a 46ppb para confirmar el diagnóstico de asma (valor predictivo positivo del 80%) mientras que el mayor rendimiento de exclusión se observa cuando los valores son inferiores a 12ppb (valor predictivo negativo: 81%). Lo que indican finalmente estos estudios es que la aplicación del test viene dada fundamentalmente por la utilidad que queramos obtener, si queremos excluir asma, utilizaremos puntos de corte bajos (12–25ppb) y si queremos estar seguros del diagnóstico es mejor utilizar puntos de corte por encima de 45 ppb¹³⁸. Aunque estos valores publicados son referentes a adultos, con los conocimientos actuales podemos suponer que en niños tienen un comportamiento similar, precisando valores mayores para confirmar el diagnóstico y valores menores para excluir el diagnóstico. Así pues, la probabilidad pretest de asma, como en cualquier prueba diagnóstica, debe ser evaluada previamente e incorporada en el algoritmo, sólo de esta forma puede afirmarse que la medición de FeNO sirve para el diagnóstico de asma.

Al igual que en el asma, los valores de FeNO obtenidos en los niños de la muestra escolar con sospecha de rinitis (mediana 9,5ppb) son más elevados que los niños que responden de forma negativa a las preguntas del cuestionario (mediana 8ppb), pero si los comparamos con los valores de los riniticos de la muestra consulta (mediana 25,5ppb) vemos una importante diferencia que es estadísticamente significativa. A priori, podríamos pensar que esta diferencia podría justificarse por la presencia de atopía en los niños de la consulta, pero si revisamos los resultados de nuestro estudio, observamos que los niños atópicos con una prueba cutánea positiva sin asociar síntomas (según el cuestionario) presentan una mediana de 8ppb, por lo que 25,5ppb parece una cifra muy elevada para justificarlo únicamente como la presencia de atopía y creemos que podría deberse a la inflamación existente en la vía aérea del niño con rinitis, en este caso alérgica, siguiendo el concepto de vía aérea única comentado anteriormente¹³.

En la rinitis alérgica se describe un aumento del óxido nítrico nasal, que disminuye tras el tratamiento con glucocorticoides orales o tópicos, lo cual parece explicarse por la sobreexpresión o inhibición de la iNOS del epitelio de la vía aérea superior, que se relaciona estrechamente con la inflamación eosinofílica. Jouaville et al¹³⁹ estudiaron a 149 niños (53 asmáticos sin tratamiento corticoideo y 96 sanos), a quienes realizaron la determinación de FeNO y pruebas intraepidérmicas de alergia (prick-test). Encontraron que aquéllos con asma atópica presentaban una media de óxido nítrico superior a los afectados de asma no atópica ($28,9 \pm 9,1$ ppb frente a $17,1 \pm 13,1$ ppb; $p=0,0004$). Los no asmáticos pero atópicos con rinitis alérgica presentaban una media mayor que los no atópicos ($20,7 \pm 13$ frente a $11,7 \pm 6,7$ ppb; $p < 0,003$) y que los atópicos sin rinitis alérgica ni asma ($12,5 \pm 6,4$ ppb), mientras que en los niños asmáticos los valores de FeNO se incrementaban en atópicos independientemente de la rinitis alérgica. Los autores concluyeron que, además del asma y la atopía, la rinitis alérgica era un parámetro que debía tenerse en cuenta a la hora de interpretar la medición de FeNO en la práctica clínica diaria. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en adultos, donde los valores de FeNO en pacientes con rinitis alérgica fueron superiores (32ppb) a los de los pacientes con rinitis no alérgica (27ppb) y de los controles (19,4ppb)¹⁴⁰.

Tanto en la muestra escolar como en la muestra de la consulta, no hemos observado ninguna relación entre la medición de la fracción de óxido nítrico y el eccema atópico, al igual que en otros estudios donde la presencia de rinitis y asma produce una elevación de los valores de FeNO y la presencia de eccema atópico no produce incremento de los mismos.¹⁴¹.

Al estudiar en la muestra escolar la medición de FeNO y los resultados de las pruebas cutáneas, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de óxido nítrico entre los niños que presentan una o más pruebas cutáneas positivas y los que tienen todas las pruebas cutáneas negativas tanto en la muestra global como en los subgrupos de niños sanos y enfermos de rinitis y/o asma, por lo que sugerimos que la atopia es una variable a tener en cuenta que es capaz de elevar por sí sola las cifras de FeNO. En el modelo ajustado de regresión lineal múltiple también aparece la atopia como variable predictora, presentando una probabilidad de incremento en la medición de FeNO de 10,322 veces (IC: 7,7-12,95), cuando el niño es atópico. En la bibliografía podemos encontrar estudios que han descrito el hallazgo de valores elevados de FeNO en pacientes sanos con sensibilización a alérgenos^{142, 143, 144, 145, 146, 147}. En el de Malmberg et al¹⁴², llevado a cabo para establecer valores de referencia de la FeNO con analizador de quimioluminiscencia, el 45% de los niños fueron excluidos del análisis tras detectarse sensibilización a inhalantes. De ellos, el 20% reconoció no haber presentado nunca síntomas respiratorios u otros relacionados con alergia. Al compararlos con los pacientes sanos no sensibilizados, la medición de FeNO fue significativamente ($p = 0,005$) superior en los sensibilizados (14,6 vs 10,3 ppb). Los autores concluyeron que, antes de establecer los valores de normalidad de la FeNO en la población, este subgrupo de pacientes debería ser identificado y excluido del análisis, por la influencia que puede tener sobre los resultados. En el estudio de Prasad et al¹⁴³ los niños atópicos sin síntomas también presentaron un valor de FeNO significativamente mayor que los niños no atópicos sin síntomas (15,3 vs 6,9 ppb) ($p < 0,05$). En sus conclusiones, plantean una hipótesis, que los niños asintomáticos con atopia y niveles elevados de FeNO, podrían tener un riesgo aumentado de desarrollar asma en edades posteriores.

Vista la importancia de la atopía en la medición de óxido nítrico, decidimos estudiar a todos los niños atópicos de la muestra global (al menos una prueba cutánea positiva) para ver si existen diferencias en los resultados de la medición de FeNO en los que tienen asma y no la tienen. Como observamos en el apartado de resultados, existen diferencias estadísticamente significativas con valores más elevados de FeNO en los niños con asma y atopía. Según Fitzpatrick et al¹⁴⁸, la sensibilización alérgica puede contribuir a la elevación de las cifras de FeNO en niños con asma por la afluencia de eosinófilos a través de la fase tardía y la formación de óxido nítrico, tras la exposición a aeroalergenos. Pero sus datos sugieren que sólo la atopía no es capaz de explicar las elevaciones FeNO en los casos graves de asma. Más bien se desprende de este estudio que la sensibilización alérgica es una característica única que define el asma grave en los niños, pudiendo ser que los mecanismos específicos del asma y la atopía, tanto en relación con TH2 mediada por IL-4 y la liberación de IL-5, únicamente interactúan en niños con asma severa para regular al alza la producción de FeNO.

Al desglosar la batería de pruebas cutáneas y analizar una por una con la medición de FeNO obtuvimos unos datos muy interesantes, ya que los valores presentados en niños sensibilizados a alérgenos estacionales (pólenes) presentaron cifras en torno a 12-13ppb. En cambio, las cifras de FeNO en los niños sensibilizados a alérgenos perennes (que además son aeroalergenos muy relacionados con el asma infantil) fueron más elevadas (ácaro *D.pteronyssinus* 15,5ppb, gato 17ppb, *Alternaria* 20ppb y perro 25,5ppb). Los valores presentados por el ácaro son los más bajos a pesar de ser el aeroalergeno español más frecuente en el asma infantil¹⁴⁹, pero creemos que puede estar justificado porque en nuestro medio (Zaragoza), se trata de un alérgeno que produce menor patología que en otras regiones por las características geográficas y climáticas, ya que los ácaros se encuentran especialmente confortables cuando la temperatura es templada (alrededor de 20° C) y la humedad relativa es elevada (por encima del 70%). Un ambiente con una humedad inferior al 50-60% limita extraordinariamente su presencia. Por ello son muy abundantes en regiones templadas costeras, y su presencia es más rara en zonas montañosas o secas como la nuestra. Estos hallazgos también se encuentran en la literatura, en el estudio de Kalpaklioglu AF¹⁴⁰ et al

realizado en adultos, la medición de FeNO fue significativamente mayor ($p=0,003$) en los pacientes con rinitis y asma alérgico con sensibilización a alérgenos perennes ($48,5 \pm 33,9\text{ppb}$) que en los pacientes con rinitis y asma alérgico con sensibilización a alérgenos estacionales ($19,5 \pm 13,6\text{ppb}$) aumentando las cifras durante la estación polínica.

Con el resultado obtenido del área bajo la curva ROC (0,931) observamos que la calidad diagnóstica de la medición de FeNO con nuestros datos es muy buena. Esta cifra es similar a la presentada en otro estudio de población pediátrica¹⁵⁰ que encontramos en la literatura, en el cual exponen que el punto de corte de 19ppb, presenta una sensibilidad de 80% y una especificidad de 92%. No es el único estudio pediátrico que presenta este punto de corte como hemos comentado anteriormente¹³⁶, ya que presenta unas cifras elevadas de sensibilidad y especificidad como las observadas en nuestros resultados, sensibilidad de 87% y especificidad de 86%.

Algunos autores afirman que la existencia de síntomas asmáticos como las sibilancias o la necesidad de tratamiento broncodilatador en población pediátrica se relaciona mejor con cifras más elevadas de FeNO (sibilancias: 23ppb vs 12ppb; necesidad de tratamiento: 27ppb vs 11ppb) que con alteraciones espirométricas¹⁵¹. Al comparar distintas pruebas de función pulmonar (espirometría forzada, oscilometría de impulsos y prueba de broncodilatación) y el esputo inducido con valores de FeNO en niños con sospecha de asma, concluyeron que la sensibilidad diagnóstica de la espirometría forzada era menor (del 47%) que la de la FeNO (88%) y la del esputo inducido (86%). Asimismo, la medición de FeNO ofrecía una especificidad del 92%, lo cual reflejaba su mayor capacidad discriminativa entre los niños preescolares afectados de asma y los sanos, y la capacidad de detectar la presencia de inflamación en estadios tempranos de la enfermedad. La combinación de un incremento de FeNO igual o superior a 33 ppb y una espirometría anormal ($\text{FEV1} < 80\%$ del teórico) refleja una sensibilidad del 94% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de asma¹⁵².

7. CONCLUSIONES

1. La medición de FeNO es un método no invasivo, rápido, inocuo y fácil de realizar en niños de 10 a 13 años, ya que hemos obtenido un resultado satisfactorio en el 99,62% de los niños a los que se les ha realizado la prueba.
2. Los valores de FeNO más elevados se encuentran en los niños con diagnóstico médico de asma bronquial (mediana 43ppb). Los escolares con sospecha de asma por el cuestionario, presentan valores mayores (mediana 12 ppb) que los escolares sanos (mediana 8 ppb). Los niños con diagnóstico médico de rinitis alérgica presentan valores más elevados (25,50 ppb) que los escolares con sospecha de rinitis mediante el cuestionario (9,50 ppb).
3. No observamos ninguna relación significativa entre la medición de la fracción de óxido nítrico y las respuestas al cuestionario medioambiental.
4. No observamos ninguna relación significativa entre la medición de la fracción de óxido nítrico y las respuestas al cuestionario ISAAC referentes a eccema atópico.
5. Los niños atópicos presentan valores más elevados de FeNO que los no atópicos. Las cifras son significativamente mayores cuantas más pruebas cutáneas positivas tienen, presentando valores más elevados todavía si el niño tiene síntomas de asma. Las cifras mas elevadas de FeNO se observan en los niños atópicos con pruebas cutáneas positivas a perro y *Alternaria*. Los valores de FeNO en los niños sensibilizados a alérgenos perennes son más elevados que en niños sensibilizados a alérgenos estacionales.
6. No hemos demostrado correlación entre las variables espirométricas y los valores de FeNO, excepto una correlación inversa en el FEV₁ (%) en los escolares con sospecha de enfermedad respiratoria (rinitis y/o asma).
7. Las variables predictoras de cifras más elevadas de FeNO son la presencia de atopia, la clínica de asma y valores de FEV₁ (%) bajos.
8. La medición de FeNO presenta una calidad diagnóstica muy buena, con una estimación del área bajo la curva ROC de 0,931. En el punto de corte 19 ppb presenta una sensibilidad de 87% y una especificidad de 86%.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1

ENCUESTA ISAAC

Cuestionario sobre asma (Q1).

SIB1: ¿Alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?

SIB2: ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?

SIB3: ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos has tenido en los últimos 12 meses?

SIB4: ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses?

SIB5: ¿Los silbidos o pitos en el pecho han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar, en los últimos 12 meses?

SIB6: ¿Alguna vez has tenido asma?

SIB7: ¿Has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses?

SIB8: ¿Has tenido tos seca por la noche sin estar resfriado o con infección de pecho, en los últimos 12 meses?

Se ha considerado compatible con asma a aquel niño que contestara sí a las preguntas SIB2 y/o SIB6.

Cuestionario sobre rinitis (Q2).

RIN1: ¿Has tenido alguna vez estornudos, supuración o nariz bloqueada, sin haber estado resfriado o con gripe?

RIN2: ¿Has tenido problemas de estornudos, supuración o nariz bloqueada, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses?

RIN3: ¿Han ido acompañados estos problemas de nariz de prurito acuoso ocular en los últimos 12 meses?

RIN4: ¿En cuál de los 12 meses pasados ocurrió este problema nasal?

RIN5: ¿Durante los últimos 12 meses cuanto interfirieron estos problemas con su vida diaria?

RIN6: ¿Has tenido alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno?

RIN7: ¿Te pica la lengua, los labios o el paladar al comer algún alimento?

¿Cuál/es?

Se ha considerado compatible con rinitis alérgica a aquel niño que contestara sí a las preguntas RIN 2 y/o RIN6.

Cuestionario sobre eccema atópico (Q3).

ECZ1: ¿Has tenido alguna vez un sarpullido pruriginoso (manchas rojas en la piel que pican) que aparece y desaparece durante al menos 6 meses?

ECZ2: ¿Has tenido este sarpullido en los últimos 12 meses?

ECZ3: ¿Este sarpullido ha afectado en algún momento a los siguientes lugares: el pliegue del codo, por detrás de las rodillas, por delante de los tobillos, debajo de las nalgas o alrededor de la nuca, oídos u ojos?

ECZ4: ¿Este sarpullido ha desaparecido completamente en estos últimos 12 meses?

ECZ5: ¿Con qué frecuencia en los últimos 12 meses te has despertado durante la noche a causa de este sarpullido?

ECZ6: ¿Has tenido alguna vez eczema?

Cuestionario sobre características de la población (Q4).

AMB1: Antecedentes familiares de asma.

AMB2: Tabaquismo pasivo.

AMB3: Contacto con animales domésticos.

AMB4: Presencia de calefacción en el hogar.

AMB5: Presencia de humedad en el hogar.

AMB6: Hospitalizaciones por reagudizaciones bronquiales.

AMB7: Prematuridad (¿fuiste un bebé prematuro?).

Variables dependientes de la función pulmonar.

FVC: FVC basal, codificada en porcentaje sobre el valor normal.

FEV₁: FEV₁ basal, codificado en porcentaje sobre el valor normal.

Cociente FEV₁/FVC.

Variable dependiente de la medición de óxido nítrico.

FeNO codificado en partes por billón (ppb).

8.2 ANEXO 2



CEIC Aragón (CEICA)

Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. PI07/23

22 de mayo de 2008

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que este Comité en su reunión de 21 de mayo de 2008, correspondiente al Acta nº CP21/05/08, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Epidemiología del asma infantil de la ciudad de Zaragoza

Investigador: Dra. Nieves Segura Arazuri

Versión Inicial Protocolo: septiembre 2007

Versión Inicial Hoja Información al Paciente: septiembre 2007

2º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se realiza de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 22 de mayo de 2008

Fdo:

Dña. María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

INFORME DE VIABILIDAD DE PROYECTOS DE INVESTIGACION

El proyecto titulado: **Epidemiología del asma infantil en la ciudad de Zaragoza**, cuyo investigador principal es **Nieves Segura Arazuri**, ha sido presentado para su evaluación por parte de esta Comisión de Investigación que, una vez evaluado, considera que:

- La hipótesis y los objetivos son claros, concretos y con posibilidades de avance en el área de conocimiento en que se enmarca.
- La metodología es correcta, adecuada a los objetivos y bien planteada en sus distintos aspectos.
- La factibilidad es alta, dada la consistencia del grupo investigador, su trayectoria investigadora y su experiencia en esta línea.
- La relevancia científica y sanitaria prevista es importante.

Por todo ello, esta Comisión de Investigación considera que el proyecto es **viable**,

Zaragoza, a 19 de mayo de 2008

Alexandra Prados Torres
Presidenta Comisión Investigación

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 21 de mayo de 2008, correspondiente al Acta nº CP21/05/08, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Ángela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Bello; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Esteban de Manuel Keenoy; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- Susana Torrente Gari; Jurista. Centro de Estudios Sociales. Licenciada en Derecho ajena a la profesión sanitaria.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 22 de mayo de 2008

Firmado: María González Hinjos



8.3 ANEXO 3

HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO

A continuación se detallan los aspectos del estudio que son de interés para usted: Se le propone a su hijo/representado participar en un estudio, propuesto por el Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en el que se realizará un estudio epidemiológico de asma y atopia en niños de 11 y 12 años en la ciudad de Zaragoza.

Se les entregará una serie de preguntas sobre síntomas y realizarán una maniobra espirométrica y medición de óxido nítrico en aire espirado. Ambas maniobras consisten en soplar, según se les indique, en dos aparatos distintos (espirómetro y el medidor de óxido nítrico). Dichas pruebas no conllevan ningún efecto adverso. Las pruebas alérgicas cutáneas sirven para comprobar si existe una reacción anómala frente a sustancias del ambiente llamados alérgenos, como pólenes, ácaros, etc. Se realizan depositando sobre la piel del antebrazo una gota de cada alérgeno que se prueba.

Con una lanceta (que tiene una punta de sólo 1 mm.) puncionamos una gota sobre la piel. Esto no resulta apenas doloroso. Es necesario probar un control positivo. Para ello utilizaremos la histamina, la cual nos permitirá verificar que la piel responde adecuadamente a los alérgenos que estamos probando. Esta sustancia produce un pequeño habón y ligero picor en todos los individuos en los que se aplica. Este picor es transitorio y desaparece espontáneamente en poco tiempo.

Las pruebas cutáneas se revisan a los 15-20 minutos para valorar la respuesta. En las que resulten positivas aparecerá enrojecimiento y picor con un pequeño habón que el personal sanitario medirá apropiadamente.

Estas pruebas no implican ningún riesgo para el niño, salvo las ligeras molestias locales ya comentadas. Por otro lado, nos ofrecen una información muy valiosa acerca de las sustancias ambientales a las que el niño es alérgico. Esto nos permite actuar en cada caso de la forma más apropiada.

La participación de su hijo/representado es voluntaria y anónima, y toda la información obtenida será tratada confidencialmente de conformidad con la Ley 15/1999 de protección de datos personales.

Sus datos permanecerán en formato papel hasta la finalización del Estudio siendo posteriormente destruidos. Sus datos se documentarán antes de su destrucción de manera anónima y se identificarán mediante un número, sus iniciales y la fecha de nacimiento en una base de datos informatizada, de modo que la información que se obtenga de los mismos no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

Su médico personal será el único que conozca sus datos personales y adoptará las medidas oportunas para evitar su acceso a terceros no autorizados. Los Cuadernos de Recogida de Datos solo estarán disponibles a representantes autorizados o autoridades sanitarias apropiadas. En ningún caso estarán disponibles para terceras personas. Las personas autorizadas para su uso (médico personal, investigador principal) se comprometen a mantener la confidencialidad de sus datos personales.

Si precisa más información, por favor pregunte a su médico, *Dra. Segura Arazuri, Dr. Colás Sanz y Dr. Sebastián Ariño.*

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Teléfono 976 556400, extensión 4107.

8.4 ANEXO 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, con
número de D.N.I. _____, habiendo sido informado de las pruebas que se
realizarán:

- 1) Cuestionario sobre sintomatología relacionada con el asma.
- 2) Espirometría forzada. Medición de óxido nítrico en aire espirado.
- 3) Pruebas cutáneas alérgicas (Prick test).

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido suficiente información sobre el estudio, y contestadas las dudas que por mí se planteen:

Doy mi consentimiento para que mi hijo/representado

entre a formar parte de este estudio. Su participación es voluntaria y anónima, y toda la información obtenida será tratada confidencialmente de conformidad con la Ley 15/1999 de protección de datos personales. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De igual modo declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas en aras a garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi hijo/representado pudiera recogerse durante el desarrollo del estudio, así como de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento.

Acepto que los datos personales de mi hijo/representado (nombre, edad, sexo) sean conocidos únicamente por los investigadores y personal autorizado por estos para la realización del estudio, y utilizados según el protocolo del Estudio. Solamente mi médico personal conocerá mis datos personales y adoptará las medidas oportunas para evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Acepto y presto libremente mi conformidad para que mi hijo/representado participe en el estudio.

Firma del padre/tutor

Firma del investigador

Fecha ____/____/____

Fecha ____/____/____

8.5 ANEXO 5

DATOS:

NOMBRE Y APELLIDOS:

TELÉFONO:..... EDAD:

COLEGIO:

CUESTIONARIO N° 1

SIBILANCIAS

1. ¿Alguna vez en tu vida has tenido silbidos o pitos en el pecho?.....
Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
2. ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?.....
Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
3. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos 12 meses?
Rodea la respuesta: Ninguno / Entre 1 y 3 / Entre 4 y 12 / Más de 12
4. ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses? Rodea la respuesta:
Nunca / Menos de 1 noche por semana / Una o más noches por semana
5. Durante los últimos 12 meses, los pitidos que has tenido en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas te hayas tenido que parar a respirar?.....
6. ¿Alguna vez has tenido asma?.....
7. En los últimos 12 meses, ¿has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio?.....
8. En los últimos 12 meses, ¿has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho?.....

RINITIS

Todas las preguntas son acerca de problemas que ocurren cuando NO se tiene un resfriado o gripe:

1. ¿Has tenido alguna vez un problema de estornudos, moquita o nariz bloqueada?.....
Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
2. ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, moquita o nariz bloqueada?..... Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
3. ¿Han ido acompañados estos problemas de nariz, con picor y lagrimeo de los ojos?.....
4. ¿En qué mes/meses, de los últimos 12, ocurrieron estos problemas nasales? Rodea la/s respuesta/s: Enero / Febrero / Marzo / Abril / Mayo / Junio / Julio / Agosto / Septiembre / Octubre / Noviembre / Diciembre
5. Durante los últimos 12 meses, ¿cuánto interfirieron estos problemas con tu vida diaria (en clase, juegos, deporte, dormir...)? Rodea la respuesta: No mucho / Algo / Bastante / Mucho
6. ¿Has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?.....

7. ¿Te pica la lengua, los labios o el paladar al comer algún alimento?.....
¿Cuál/es?.....

ECCEMA

1. ¿Has tenido alguna vez un sarpullido que pica mucho, que se va y vuelve, y que haya durado por lo menos 6 meses?.....
Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
2. ¿Has tenido ese sarpullido en los últimos 12 meses?.....
3. ¿Te ha salido este sarpullido en alguna de las siguientes zonas del cuerpo?:
El pliegue del codo / por detrás de las rodillas / por delante de los tobillos /
por debajo de las nalgas / alrededor de la nuca / alrededor de oídos / alrededor de ojos
Rodea donde lo hayas tenido.
4. ¿Este sarpullido ha desaparecido completamente en los últimos 12 meses?.....
5. En los últimos 12 meses, ¿Con qué frecuencia te has despertado por la noche a causa de este sarpullido? Rodea la respuesta:
Nunca / Menos de una vez por semana / Una o más veces por semana
6. ¿Has tenido alguna vez “dermatitis atópica”/ “eccema atópico”?

CUESTIONARIO N° 2

Rodea la respuesta correcta y rellena los huecos si conoces los datos.

1. Historia familiar de asma: ¿Tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?
a) No
b) Sí, en mi familia tiene asma.....
2. Tabaquismo pasivo: ¿Fuma alguien de tu casa?
a) No
b) Sí, en mi casa fuma.....
c) Lo han dejado pero fumaba.....
3. Animales domésticos:
a) No
b) Sí, tengo contacto con.....
4. Sistema de calefacción: ¿En tu casa hay calefacción?
a) No
b) Sí, en mi casa hay (rodea la respuesta): radiadores / estufas
5. Humedad: ¿En tu casa hay humedad, manchas en la pared de moho?
a) No
b) Si
6. ¿Has estado hospitalizado alguna vez por síntomas del pecho?
a) No
b) Sí, he estado ingresado..... veces.
7. N° de meses al nacer: ¿Te han dicho que fuiste un bebé prematuro?
a) No
b) Sí, nací con.....meses.

8.6 ANEXO 6

DATOS DE REALIZACIÓN DE ESPIROMETRÍA FORZADA

- NOMBRE Y APELLIDOS:.....
- EDAD: - SEXO:.....
- TALLA: cm
- PESO:.....Kg

	MEDICIÓN	TEÓRICO	COCIENTE
F. V. C.			
F.E.V. ₁			
F.E.V. ₁ / F.V.C.			
M.M.E.F. 75/25			

MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO

FeNOppb
-------------	----------

8.7 ANEXO 7

NOMBRE Y APELLIDOS

EDAD

COLEGIO

PRUEBAS CUTÁNEAS

Gramíneas: _____ x _____

Olivo: _____ x _____

Parietaria: _____ x _____

Histamina: _____ x _____

Salsola _____ x _____

S. Fisiológico: _____ x _____

Plátano de Sombra: _____ x _____

Ciprés: _____ x _____

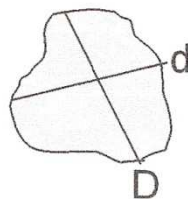
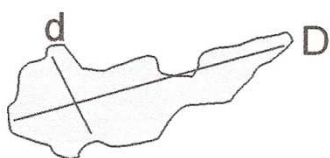
Alternaria: _____ x _____

D. pteronyssinus: _____ x _____

Epitelio de gato: _____ x _____

Epitelio de perro: _____ x _____

Modelos orientativos para determinar los diámetros de las pápulas:



9. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Guía española para el manejo del asma. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; Vol.20 (s1):1-59.
- ² ECRHHS. The European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J. 2002;20:1071–9.
- ³ ISAAC. ISAAC STEERING COMMITTEE. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, selfreported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir. 1996;9:687–95.
- ⁴ ISAAC, Carvajal-Ureña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Sánchez-Varela M, García De Andoain N, et al. Variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Fase III España. Arch Bronconeumol. 2005;41:659–66.
- ⁵ Grupo Español del Estudio Europeo en Asma. Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo español del estudio europeo del asma. Med Clin (Barc). 1996;106:1720–1745.
- ⁶ Martínez Moratalla J, Alma E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, et al. Grupo Español de Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Arch Bronconeumol 1999;35:223–8.
- ⁷ BTS 2004. British guideline on the management of asthma. A national clinic guideline. Revised edition. 2004; Edinburg.
- ⁸ Buke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Caristen C. Family history as a predictor of asthma risk. Am j Prev Med. 2003; 24(2): 160-9.
- ⁹ Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007; 67(3): 253-73.
- ¹⁰ Martínez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995; 332: 133-8.
- ¹¹ Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir. Crit Care Med. 2000; 162: 1403-6.
- ¹² Gilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 1282-7.

-
- ¹³ Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2007. (Accessed February 9, 2009, at <http://www.ginasthma.org>).
- ¹⁴ Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al. On behalf of the CAN Investigator Group. Development and validation of questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44:54-63.
- ¹⁵ Bauchau V, Dirham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe *Eur Respir J* 2004; 24: 758–764
- ¹⁶ Arnedo A, García L, García G et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-8 años de ocho áreas españolas según el ISAAC. *An Pediatr* 2005; 62:229-236.
- ¹⁷ Peláez A, Morales C. Rinitis alérgica. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 493-516.
- ¹⁸ Negro Alvarez JM, Rodriguez Pacheco R. Actualizaciones en rinitis alérgica, 2007, at <http://www.elmedicointeractivo.com/Documentos/doc/rinitis.pdf>
- ¹⁹ Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-336.
- ²⁰ La rinitis alérgica y su impacto sobre el asma (ARIA Workshop Report). En: *Alergología e Inmunología Clínica* 2003; 18, supl 1: 29-31.
- ²¹ Holgate ST. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol* 2002; 22: 179-89.
- ²² MT Dordal, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J et al. Allergen-specific nasal provocation testing: Review by the Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(1):1-12.
- ²³ International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49: S1-34.
- ²⁴ Van-Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G, Durham S et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI Position paper. *Allergy* 2000; 55: 116-34.
- ²⁵ Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463-8.

-
- ²⁶ Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:761–7.
- ²⁷ Kraft M, Pak J, Martin RJ, Kaminsky D, Irvin CG. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1551–1556.
- ²⁸ Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1505–1510.
- ²⁹ Quirce S, Pérez E, Carrillo T. Mecanismos patogénicos. En: Quirce S, Carrillo T, Olaguibel JM. ed *Asma. Volumen I*. Barcelona. mra ediciones;2004. p. 57-74.
- ³⁰ Holgate ST, Wilson JR, Howarth PH. New insights into airways inflammation by endobronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: S2-S6.
- ³¹ Fukuda T, Dunmnette SL, Reed CE, Ackerman SJ, Peters MS, Gleich CJ. Increased numbers of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 981-985.
- ³² Frick WE, Sedgwick JB, Busse WW. The appearance of hypodense eosinophils in antigen-dependent late phase asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1401-1406.
- ³³ Chung KF, Rogers DF, Barnes PJ, Evans TW. The role of increased airway microvascular permeability and plasma exudation in asthma. *Eur Respir J* 1990;3:329-37.
- ³⁴ Quanjer PH, Tammeling GI, Cotes JE, et al. Lung volumen and torced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5-40.
- ³⁵ Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma: stateof art. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-457.
- ³⁶ Fraenkel DJ, Bardin PD, Sanderson G, et al. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:879-886.
- ³⁷ Olaguibel JM, Alvarez MJ. Remodelación de la vía respiratoria. En: Quirce S, Carrillo T, Olaguibel JM. ed *Asma. Volumen I*. Barcelona. mra ediciones;2004. p. 211-20.
- ³⁸ Robinson DS, Bentley AM, Hartnell A, Kay AB, Dirham SR. Activated memory T-helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function and bronchial responsiveness. *Thorax* 1993; 48: 26-32.
- ³⁹ Clark TJH, Hetzel MR. Diurnal variation of asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71:87-92.

-
- ⁴⁰ Groupe cooperatif Paarc. Pollution atmosphérique et affection respiratoires chroniques ou à répétition. I. Methodes et sujets. *Bull Europ Physiopath Resp* 1982; 18: 87-99.
- ⁴¹ Bentley AM, Menz G, Storz C, et al. Identification of T-lymphocytes, macrophages and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma: relationship to symptoms and bronchial responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:500-506.
- ⁴² Bentley AM, Maestrelli P, Saetta M, Fabbri LM, Robinson DS, Bradley BL, Jeffery PK, Durham SR, Kay AB. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Apr;89(4):821-829.
- ⁴³ Frew AJ, Chan H, Lam S, Chan-Yeung M. Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 340-344.
- ⁴⁴ Chan-Yeung, Lam S, Kennedy SM, Frew AJ. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1676-1680.
- ⁴⁵ Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophil cationic protein in peripheral blood of paediatrics patients with allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 275-281.
- ⁴⁶ Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T-Lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988; i: 1129-1132.
- ⁴⁷ Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1693–1722.
- ⁴⁸ Gustaffson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem. Biophys Res Commun* 1991; 181: 852-857.
- ⁴⁹ Zayasi K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Obrui T, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1140-1143.
- ⁵⁰ Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker for oxidative stress. *Thorax* 1998; 53: 668-672.
- ⁵¹ Kneepkens CM, Ferreira C, Lepage G, Roy CC. The hydrocarbon breath test in the study of lipid peroxidation: principles and practice. *Clin Invest Med* 1992; 15: 163-186.

-
- ⁵² Seabra L, Braganzu JM, Jones MF. A system for the quantitative determination of hydrocarbons in human breath. *J Pharm Biomed Anal* 1991; 9: 693-697.
- ⁵³ Nowak D, Autczok A, Krol M, Pietras T, Sharia B, Biolastewicz P, et al. Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers. *Eur Respir J* 1996; 9: 652-657.
- ⁵⁴ Dohlman AW, Black HR, Royall JA. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 955-960.
- ⁵⁵ Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004; 84:731-765.
- ⁵⁶ Dweik RA, Laskowski D, Abu-soul HM, Kaneko F, Huttie R, Stuehr DJ, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. *J Clin Invest* 1998;660-6.
- ⁵⁷ Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892-6.
- ⁵⁸ Cobos N, Reverté C, Gartner S, Moreno A, Liñán S, González M. Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos. *An Esp Pediatr* 1998;49:241-7.
- ⁵⁹ Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric oxide pathway. *N Engl Med* 1993;329:2002-12.
- ⁶⁰ Prieto L. Determinación de las concentraciones de oxido nítrico exhalado en el asma. Aspectos técnicos y utilidad clínica. *Alergol Immunol Clin* 2002; 17:72-87.
- ⁶¹ Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TAE, et al. Endogenous airway acidification: implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 694-699.
- ⁶² Jörres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 2000; 16: 555-560.
- ⁶³ Ho LP, Wood FJ, Robson A, Innes JA, Greening AP. The current single exhalation method of measuring exhaled nitric oxide is affected by airway calibre. *Eur Respir J* 2000; 15: 1009-1013.
- ⁶⁴ De Gouw HWFM, Hendriks J, Woltman AM, Twiss MI, Sterk PJ. Exhaled nitric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 315-319.

-
- ⁶⁵ Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
- ⁶⁶ Kroesbergen A, Jobsis O, Bel EHD, Hop WCJ, de Jongste JC. Flow-dependency of exhaled nitric oxide in children with asthma and cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 871-875.
- ⁶⁷ Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD, Holden WE. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breath-holding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 829-836.
- ⁶⁸ Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature Med* 1995; 1: 370-373.
- ⁶⁹ Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlatt HG, Hoffstein E, Wakita S, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 260-267.
- ⁷⁰ Kharitonov SA, Chung KF, Evans D, O'Connor BJ, Barnes PJ. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1773-1780.
- ⁷¹ Kharitonov SA, Barnes PJ. Nasal contribution to exhaled nitric oxide during exhalation against resistance or during breath holding. *Thorax* 1997; 52: 540-544.
- ⁷² Massaro AP, Mehta S, Lilly CM, Kahzik L, Reilly JJ. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1510-1514.
- ⁷³ American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:912-930.
- ⁷⁴ Silkoff PE, Carlson M, Bourke T, Katial R, Ogren E, Szeffler SJ. The Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1241-1256.
- ⁷⁵ Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 69-73.
- ⁷⁶ Slutski AS, Drazen JM. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117.

-
- ⁷⁷ Sánchez Gutierrez C, Romero Romero B, Jiménez Solís R, Castillo Gómez J. Estudio de reproducibilidad de la técnica de medición del óxido nítrico en aire exhalado en sujetos sanos. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 371-374.
- ⁷⁸ Jilma b, Kastner J, Mensik C. Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci* 1996; 58: 469-476.
- ⁷⁹ Zetterquist W, Pedroletti C, Lunberg JON, Alving K. Salivary contribution to exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 1999; 13: 327-333.
- ⁸⁰ De Gouw HW, Sterk PJ. Stimuli affecting exhaled nitric oxide in asthma. *Eur Respir Rev* 1999; 68: 219-222.
- ⁸¹ Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J. Exhaled nitric oxide after b2 agonists inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 940-944.
- ⁸² Ten Hacken NH, van der Vaart H, van der Mark TW, Koeter GH, Posma DS. Exhaled nitric oxide is higher both at day and night in subjects with nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 902-907.
- ⁸³ Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated an increase in exhaled nitric oxide. *Chest* 1997;112: 313-318.
- ⁸⁴ Chirpaz-Oddou MF, Favre-Juvin A, Flore P, Eterradosi J, Delaire M, Grimbart F, Therminarias A. Nitric oxide response in exhaled air during an incremental exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1311-1318.
- ⁸⁵ Horvat I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1276-1280.
- ⁸⁶ De Gouw HW, De Hendriks J, Woltman AM, Twis IM, Sterk PJ. Exhaled nitric oxide is reduced shortly after bronchoconstriction and indirect stimuli in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 315-319.
- ⁸⁷ Roberts G, Hurley C, Bush A, et al. Longitudinal study of grass pollen exposure, symptoms, and exhaled nitric oxide in childhood seasonal allergic asthma. *Thorax*. 2004; 59: 752-756.
- ⁸⁸ Narang I, Ers. R, Wilson NM, et al. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax*. 2002; 57: 586-589.
- ⁸⁹ De Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes E, Dick EC. Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 11: 126-132.

-
- ⁹⁰ Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur J Respir* 2000; 162: 781-792.
- ⁹¹ Perpiñá Tordera M, de Diego Damiá A, Compte Torrero L. Aportación del estudio del óxido nítrico en el asma del adulto. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 (Supl 4): 8-14.
- ⁹² Bisgarrrd H, Loland L, Anhoj J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1227-1231.
- ⁹³ Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J. Exhaled nitric oxide after b2 agonists inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 940-944.
- ⁹⁴ Barnes PJ. The effect of drugs on exhaled nitric oxide. *Eur Respir Rev* 1999; 68: 231-233.
- ⁹⁵ Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004;113(4);e308-12.
- ⁹⁶ Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Sep 15;170(6):583-93.
- ⁹⁷ Informe de expertos. Proyecto ISAAC (Internacional Study of asthma and allergies in childhood): La necesidad de cooperación internacional. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 3-4.
- ⁹⁸ Segura N. (2009) Epidemiología y estudio del asma y la atopia infantil en la ciudad de Zaragoza (Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza). ISBN 978-84-693-0065-7.
- ⁹⁹ Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK. Williams HC. Internacional study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
- ¹⁰⁰ The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) steering Committee. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *ISAAC. Lancet* 1998; 351: 1232-55.
- ¹⁰¹ Pearce N; Weiland S; Keil N; Langridge P; Anderson HR; Strachan D et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zeland: an intenational comparison using the

ISAAC protocol. Eur Resp J 1998; 12: 315-335.

¹⁰² Sibbald B, Rink E. The labelling of rhinitis and hayfever by doctors. Thorax 1991;46, 378-381.

¹⁰³ Sibbald B; Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis; clinical presentation and medical history. Thorax 1991;46; 895-891.

¹⁰⁴ Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the Bronchial Symptoms Questionnaire (1984) of the Internacional Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Int J Epidemiol 1987; 18: 165-173.

¹⁰⁵ Shaw RA, Crane J, Perace N, Burgess CD et al. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. Clin Exper Allergy 1992; 22: 561-568.

¹⁰⁶ Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison Eur Resp J 1989; 2: 940-945.

¹⁰⁷ Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. Int J Epidemiol 1996; 25: 609-616.

¹⁰⁸ McNicol, Williams HE, Allan J, McAndrew I. Spectrum of asthma in Children. Psychological and social components. Br Med J 1973; 4: 16-20.

¹⁰⁹ Anderson HR, Bland JM, Patel S, Peckman C. The natural history of asthma in Childhood. J Epidemiol Comm Health 1986; 40:121-129.

¹¹⁰ Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 years old children and association with asthma. Arch Dis Child 1989; 64: 1118-1125.

¹¹¹ Arnedo-Pena A; García Marcos L; Blanco Quirós et al. Evolución temporal de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 13-14 años de 8 áreas españolas entre 1993-1994 y 2001-2002 según el Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la infancia. Med Clin (Barc) 2004; 123(13): 490-495.

¹¹² Arnedo-Pena A; García-Marcos L; García G et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas. An Pediatr (Barc) 2005; 62 (3): 229-236.

¹¹³ Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DO and the International Study of Asthma and Allergies

in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24:406-412.

¹¹⁴ Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WOC, García-Marcos L et al. Atopic Sensitization and the International Variation of Asthma Symptom Prevalence in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176: 565-574.

¹¹⁵ Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, Allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases one and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26; 368 (9537): 733-43.

¹¹⁶ Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell EA, Robertson C. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007 Sep;62(9):758-66. Epub 2007 May 15.

¹¹⁷ Ellwood P; Asher MI; Beasley R et al. Estudio Internacional de Asma y Alergi en la niñez (ISAAC). Fundamento y métodos de la fase III. *Int Journal of Tub and Lung Dis* ; 9 (1): 10-16; Ene (2005).

¹¹⁸ Mata Fernández C, Fernández Benítez M; Perez Miranda M; Guillen Grima F. Validation of the Spanish version of the phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(3): 201-210.

¹¹⁹ Arnedo A, Bellido JB, Pac MR, Artero A, Campos JB, Museros L, Puig-Barberá J, Tosca R, Tornador E. Incidence of asthma and risk factors in a cohort of schoolchildren aged from 6-7 years old to 14-15 years old in Castellón (Spain) following the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Med Clin (Barc)*. 2007 Jun 30; 129(5):165-70.

¹²⁰ Waltraud Eder, MD Markus, J. Ege, M.D., M.P.H. and Erika von Mutius, MD. The Asthma Epidemic. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355:2226-35.

¹²¹ Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48: S48-82.

¹²² Allergen skin testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 636-7.

¹²³ Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams

HC. Internacional study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.

¹²⁴ ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912---30.

¹²⁵ ATS Statement. Standarization of spirometry: 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.

¹²⁶ Sanchís Aldás J, Casan Clará P, Castillo Gómez J, Gómez Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Espirometría forzada. SEPAR. Revisada en 1998.

¹²⁷ García –Marcos L, Blanco A, García G, Guillén F, González C, Carvajal I et al. Stabilitation of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59: 1301-7.

¹²⁸ Sole D, Yamada E, Vana AT, Costa-Carvalho BT, Naspitz CK. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in Sao Paulo, Brazil- International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). *J Asthma*. 1999;36:205-12.

¹²⁹ Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax*. 2001;56:406-11.

¹³⁰ López-Silvarrey A, González FJ, Paz JJ, Pérez TR, Valdés L, Castro A. Prevalence of asthma and rinitis symptoms in A Coruña (Spain). *An Pediatr (Barc)*. 2007 Feb;66(2):146-53.

¹³¹ Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*. 1989 Nov 18; 299(6710): 1259–60.

¹³² Zambrano A. Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica. En: Fonseca, E. *El niño con dermatitis atópica, una visión global*. Madrid: Loki y Dimas; 2006. p. 25-44.

¹³³ Johansson SG., Bieber T., Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. October 2003. *J. Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-36.

¹³⁴ Leonart R, Echechipía S, Martínez C, Mesa del Castillo M. Dermatitis atópica. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Tomo II. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 1073-1100.

¹³⁵ Cano-Garcinuño A, Carvajal-Urueña I, Díaz-Vázquez CA, Domínguez-Aurrecoechea B, García-Merino A, Mola-Caballero de Rodas P, Mora-

Gandarillas I. Clinical Correlates and Determinants of Airway Inflammation in Pediatric Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20(4):303-310

¹³⁶ Pérez Tarazona S, Martínez Camacho RM, Alfonso Diego J, Escolano Serrano S y Talens Gandía J. Valor de la determinación de óxido nítrico exhalado en el diagnóstico de asma episódica. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75(5):320-328.

¹³⁷ Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperreactivity. *J Asthma*. 2010 Dec;47(10):1142-7.

¹³⁸ De Diego A. Nitric oxide in asthma: what good does it do? *Arch Bronconeumol*. 2010;46(4):157–159.

¹³⁹ Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1506-11.

¹⁴⁰ Kalpaklioglu AF, Kalkan IK. Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012 Mar;26(2):50-4.

¹⁴¹ Xu F, Zou Z, Yan S, Li F, Kan H, Norback D, Wieslander G, Xu J, Zhao Z. Fractional exhaled nitric oxide in relation to asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Chinese children. *J Asthma*. 2011 Dec;48(10):1001-6.

¹⁴² Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttilä P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy*. 2005;60:464-8.

¹⁴³ Prasad A, Langford B, Stradling JR, Ho LP. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. *Respir Med*. 2006;100:167-73.

¹⁴⁴ Franklin PJ, Turner SW, Le Souëf PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax*. 2003;58:1048-52.

¹⁴⁵ Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, Marks GB, Salome CM. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax*. 2002;57:518-23.

¹⁴⁶ Malmberg LP, Petäys T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:635-42.

¹⁴⁷ Ricciardolo FL, Silvestri M, Pistorio A, Strozzi MM, Tosca MA, Bellodi SC, et al. Determinants of exhaled nitric oxide levels (FeNO) in childhood atopic asthma: evidence for neonatal respiratory distress as a factor associated with low FeNO levels. *J Asthma*. 2010;47:810-6.

-
- ¹⁴⁸ Fitzpatrick A, Gaston B, Erzurum S, Teague G. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1218-25.
- ¹⁴⁹ Garde JM, Ibáñez MD. Alergia en menores de 14 años. En: *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Luzán; 2006.p. 323-382.
- ¹⁵⁰ Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr*. 2009 Aug;155(2):211-6. Epub 2009 Apr 25.
- ¹⁵¹ Martins P, Caires I, Rosado Pinto J, Lopes da Mata P, Torres S, Valente J, Borrego C, Neuparth N. The clinical use of exhaled nitric oxide in wheezing children. *Rev Port Pneumol*. 2008 Mar-Apr;14(2):195-218.
- ¹⁵² Cobos N, Pérez-Yarzab E, Sardón O, Reverté C, Gartnera S, Korta J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(1):41-51.